

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Marek Zygmunt)
der Universitätsmedizin Greifswald

Charakterisierung,
adjuvante Therapie, Nachsorge,
progressionsfreies- und Gesamtüberleben
von uterinen Karzinosarkomen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung
des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
Greifswald
2018

vorgelegt von: Lisa Linke
geb. am: 03.08.1991
in: Aachen

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. G. Köhler
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. P. Wimberger
Ort, Raum:	Universitätsmedizin Greifswald, Sauerbruchstraße, Frauenpoliklinik, Seminarraum N0.03
Tag der Disputation:	26. September 2018

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Fragestellung und Einleitung	3
2.1	Fragestellung	3
2.2	Einleitung	4
2.2.1	Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese	4
2.2.2	Stadieneinteilung	4
2.2.3	Makroskopie und Mikroskopie	5
2.2.4	Symptomatik, Präoperative Diagnostik und Bildgebung	6
2.2.5	Verlauf und Prognose	7
2.2.6	Operative und Postoperative Therapie	8
2.2.7	Rezidive und Metastasen	9
3	Material und Methode	10
3.1	Patientinnen, Studiendesign und Auswertungszeitraum	10
3.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	11
3.1.2	Parameter zur Charakterisierung	12
3.1.3	Datensicherheit	14
3.1.4	Literaturrecherche	14
3.2	Methodenkritik und Temporär bedingte Veränderungen	15
4	Ergebnisse	18
4.1	Patientinnenprofil vor Behandlungsbeginn und Präoperative Diagnostik	18
4.1.1	Altersverteilung, Nebendiagnosen und Symptomatik	18
4.1.2	Präoperativ durchgeführte Diagnostik	20
4.2	Staging und Operative Therapie	23
4.2.1	Primäre Tumorausdehnung	23
4.2.2	Stadieneinteilung, Tumorgroße und Tumorkomponente	24
4.2.3	Operative Therapie und Operationsbefunde	27
4.3	Postoperative Therapie	31
4.3.1	Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation	31
4.3.2	Erstes Rezidiv bzw. Progress und Therapeutische Maßnahmen	33
4.3.3	Zweites Rezidiv bzw. Progress und Therapeutische Maßnahmen	36
4.4	Gesamtüberleben und Rezidiv- bzw. Progressauftreten	39
4.5	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	41
4.5.1	Gesamtüberleben über und unter 70 Jahren	41
4.5.2	Progressionsfreies Überleben über und unter 70 Jahren	42
4.5.3	Gesamtüberleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente	43

4.5.4	Progressionsfreies Überleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente.....	44
4.5.5	Gesamtüberleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie.....	45
4.5.6	Progressionsfreies Überleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie	46
4.5.7	Gesamtüberleben nach Lymphadenektomie	47
4.5.8	Progressionsfreies Überleben nach Lymphadenektomie	48
4.5.9	Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie	49
4.5.10	Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie	50
4.5.11	Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie.....	51
4.5.12	Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie.....	52
4.5.13	Gesamtüberleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie.....	53
4.5.14	Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie.....	54
4.5.15	Gesamtüberleben nach postoperativer Chemoradiotherapie	55
4.5.16	Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemoradiotherapie	56
5	Diskussion.....	57
5.1	Patientinnenprofil vor Behandlungsbeginn.....	57
5.1.1	Altersverteilung, Nebendiagnosen und Symptomatik	57
5.1.2	Vergleich der Anteile vorkommender Symptome mit der Literatur	58
5.2	Präoperative Diagnostik	59
5.2.1	Körperliche Untersuchung und Bildgebende Diagnostik	59
5.2.2	Tumormarker und Abrasio.....	60
5.3	Operative Therapie.....	61
5.3.1	Hysterektomie und Lymphadenektomie	61
5.3.2	Vergleich der Anteile operativ durchgeführter Maßnahmen mit der Literatur	63
5.4	Postoperative Therapie	63
5.4.1	Chemotherapie und Radiotherapie.....	63
5.4.2	Chemoradiotherapie und Hormontherapie.....	66
5.5	Gesamtüberleben und Rezidiv- bzw. Progressauftreten.....	67
5.6	Stärken, Limitationen und Ausblick	70
6	Zusammenfassung	72
7	Tabellenverzeichnis.....	74
8	Abbildungsverzeichnis	76
9	Literaturverzeichnis	77
10	Anhang.....	85
11	Eidesstattliche Erklärung	88

1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AS	Adenosarkom
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSO	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
BT	Brachytherapie
BVT	Beinvenenthrombose
CHT	Chemotherapie
CHT-RT	Chemoradiotherapie
CHT-RT-HT	Chemo-Radio-Hormontherapie
CT	Computertomographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKSM	Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren
ED	Erstdiagnose
EK	Endometriumkarzinom
EM	Endometrium
ERT	Externe [perkutane] Radiotherapie
ESS	Endometriales Stromasarkom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hysterektomie
HSK	Hysteroskopie
HT	Hormontherapie
KI	Konfidenzintervall
KS	Karzinom
LAVH	Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
LMS	Leiomyosarkom
LN	Lymphknoten
LNE	Lymphadenektomie
Max.	Maximal
Min.	Minimal
MM	Myometrium
Mo	Monat
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network

OP	Operation
OS	Gesamtüberleben [Overall Survival]
Pat.	Patientin
PE	Probenentnahme
PFGS	Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome
PFI	Progressionsfreies Intervall
PFS	Progressionsfreies Überleben
PMB	Postmenopauseblutung
PMP	Postmenopause
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
RAH	Radikale abdominale Hysterektomie
RF	Raumforderung
RFI	Rezidivfreies Intervall
RHE	Radikale Hysterektomie
RLH	Radikale laparoskopische Hysterektomie
RMS	Rhabdomyosarkom
RT	Radiotherapie
SAH	Suprazervikale abdominale Hysterektomie
Tab.	Tabelle
TAH	Totale abdominale Hysterektomie
THE	Totale Hysterektomie
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
TVS	Transvaginale Sonografie
UICC	Union internationale contre le cancer
UKS	Uterines Karzinosarkom
UUS	Undifferenziertes uterines Sarkom
VBT	Vaginale Brachytherapie

2 Fragestellung und Einleitung

2.1 Fragestellung

Bei einem UKS als hochmaligne Erkrankung des weiblichen Genitale konnte trotz kontinuierlicher Weiterentwicklung der operativen und postoperativen Therapien weder der Behandlungserfolg, noch die Lebenserwartung der betroffenen Pat. entsprechend verbessert werden (15, 19, 28, 32, 46, 62). Auf der Basis der Erhebungen des Beratungsportals des DKSM Greifswald wurden wichtige Daten zu den seltenen malignen Entitäten erfasst und archiviert. Die vorliegende Promotion ist ein integraler Bestandteil der Forschungsarbeit an den genitalen Sarkomen und Mischtumoren der PFGS des DKSM Greifswald (51). Das schließt die partielle Übernahme von Daten aus anderen laufenden Promotionen wie auch die Überlassung von Daten für andere Promotionen der PFGS ein. Eine Liste aller laufenden Promotionsthemen und eine Darstellung der Arbeitsweise der PFGS des DKSM kann unter folgender Seite abgerufen werden:

<http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/dksm-allgemeines/>

Aufgrund der geringen Inzidenzrate der UKS existiert nur wenig Literatur, in der diese Entität umfassend charakterisiert wird. Zudem sind die Therapieempfehlungen für das UKS bisher relativ zurückhaltend formuliert (69). Insbesondere liegen über die Rezidivrate, das PFS und das OS in Abhängigkeit vom Alter, der Sarkomkomponente, dem LN-Status, den operativen Methoden sowie von den postoperativen Maßnahmen nur wenige Daten vor. Insbesondere Europa betreffend sind nur vereinzelte Studien bekannt, die die Auswirkung einer postoperativen Therapie auf das OS beim UKS thematisieren.

Mit dieser Arbeit wurden erstmals möglichst umfangreiche statistische Daten zum UKS für den Raum der BRD anhand einer großen Fallzahl gesammelt und ausgewertet. Im Ergebnis sollen das allgemeine Verständnis für die seltene Tumorentität verbessert sowie die Auswirkungen unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen auf das OS und das PFS näher untersucht werden. Als Grundlage für diese Analyse sollen zunächst bereits vorliegende und prospektiv weiter rekrutierte UKS-Basisdaten für die notwendige statistische Bearbeitung aufbereitet werden. Im nächsten Schritt ist vorgesehen, mit den Ergebnissen einer im Rahmen dieser Promotion durchgeführten Rückfrageaktion zur Nachbeobachtung dieser Fälle, die geplanten Berechnungen durchzuführen. Die Einzelheiten zur Rekrutierung der Basis- und Nachbeobachtungsdaten sind unter „3 Material und Methode“ beschrieben.

2.2 Einleitung

2.2.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese

Epidemiologie: Das KS, auch als maligner Müllerscher Misch tumor bekannt (65), besteht aus einem karzinomatösen [epithelialen] und einem sarkomatösen [mesenchymalen] Anteil (12) und ist am häufigsten im Corpus uteri lokalisiert (52). Die Inzidenz wird weltweit auf 0,5 bis 3,3 pro 100.000 Frauen pro Jahr geschätzt (10). Von allen malignen Erkrankungen des Uterus beträgt der Anteil der KS nur 2 – 5% (1, 11, 15, 45).

Ätiologie: Dunkelhäutige Frauen erkranken signifikant häufiger an einem UKS als hellhäutige Frauen (10, 19, 46). Auch die Mortalitätsrate liegt über dem Risiko von hellhäutigen Frauen (10, 58).

Neueren Erkenntnissen zufolge ist das UKS mehrheitlich ein vom EM ausgehendes, hochmalignes und sarkomatös entdifferenziertes EK (10, 30, 65, 87), welches überwiegend in der PMP auftritt (30, 44, 46). Daraus resultierend erfolgen die Stadieneinteilungen in Analogie zum EK [siehe Tab. 01 und 02].

Mögliche Risikofaktoren ähneln somit auch denen der EK (19, 46, 47). Danach gelten für die Entwicklung eines UKS die folgenden Risikofaktoren: Nulliparität, Adipositas, fortgeschrittenes Alter, eine vorausgegangene pelvine Bestrahlung sowie eine Langzeiteinnahme von Östrogenen (31, 46). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva soll einer Entstehung eines UKS entgegenwirken (19, 46, 47). Vergangene Studien offenbarten zudem einen Zusammenhang zwischen einer im Rahmen der Brustkrebstherapie stattgefundenen Tamoxifeneinnahme und der Entstehung eines UKS (19, 46, 96).

Pathogenese: Da verschiedene Theorien bezüglich der komplexen formalen Pathogenese existieren (3), werden diese im Folgenden nur kurz aufgeführt: Die Kollisionstheorie geht von einem Zusammenwachsen zweier Tumoren mit unterschiedlichem Ursprungsgewebe aus (31, 44, 46). Die Konversionstheorie hingegen beschreibt die metaplastische Differenzierung der mesenchymalen aus der epithelialen Tumorkomponente (31, 44, 46).

2.2.2 Stadieneinteilung

Die FIGO-Stadieneinteilung [siehe Tab. 01] für das EK ist seit 2009 auch für das UKS gültig (19, 24, 39). Das TNM-System [siehe Tab. 02] entspricht seit 2010 der des EK (39).

Tab. 01: Stadieneinteilung nach FIGO

Stadium	Bedeutung
I	Corpus uteri und/oder Zervixdrüsenbefall
IA	Befall von Endometrium ohne/mit Infiltration innere Myometriumhälfte [< 50%]
IB	Infiltration äußere Myometriumhälfte [≥ 50%]
II	Zervixstromabefall
III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung innerhalb des Beckens
IIIA	Serosa- und/oder Adnexinfiltration
IIIB	Vaginal- und/oder Parametrienbefall
IIIC	Pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenbefall
IIIC1	Positive pelvine Lymphknoten
IIIC2	Positive paraaortale Lymphknoten und/oder pelviner Lymphknotenbefall
IV	Organinfiltrationen und/oder Fernmetastasen
IVA	Infiltration von Blase und/oder Rektumschleimhaut
IVB	Fernmetastasen inklusive intraabdominaler Tumor und/oder inguinaler Lymphknotenbefall bzw. andere intraabdominale Lymphknoten als pelvine/paraaortale Lymphknoten

Tab. 02: TNM-System nach der UICC

Stadium	Bedeutung
T1	Corpus uteri und/oder Zervixdrüsenbefall
T1a	Befall von Endometrium ohne/mit Infiltration innere Myometriumhälfte [< 50%]
T1b	Infiltration äußere Myometriumhälfte [≥ 50%]
T2	Zervixstromabefall [keine Ausbreitung jenseits des Uterus]
T3	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung innerhalb des Beckens
T3a	Serosa- und/oder Adnexinfiltration [direkte Ausbreitung oder Metastasen]
T3b	Vaginal- und/oder Parametrienbefall [direkte Ausbreitung oder Metastasen]
T4	Infiltration von Blase und/oder Rektumschleimhaut
N1	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
M1	Fernmetastasen inklusive intraabdominaler Tumor und/oder inguinaler Lymphknotenbefall bzw. andere intraabdominale Lymphknoten als pelvine/paraaortale Lymphknoten

2.2.3 Makroskopie und Mikroskopie

Makroskopie: Das makroskopische Erscheinungsbild des UKS ist i. d. R. zerfallend weich (46). Es wächst auffällig schnell in das Uteruscavum vor und kann zudem eine Protrusion von polypoidem Tumorgewebe zeigen, das in den Zervikalkanal ragt (46).

Mikroskopie: Das KS ist histologisch betrachtet ein biphasisch aufgebauter Tumor, der sowohl epitheliale [karzinomatöse] als auch mesenchymale [sarkomatöse] Gewebeanteile enthält (12, 34, 46). Leitet sich das mesenchymale Tumorgewebe vom Ursprungsgewebe ab, wird es als homolog bezeichnet (12). Handelt es sich um uterusfremdes Gewebe spricht man von einer heterologen Komponente (12). Die heterologe Komponente kann vorrangig Anteile eines RMS, Chondrosarkoms, Osteosarkoms und Liposarkoms enthalten und der homologe Anteil vorwiegend aus einem low-grade-ESS und high-grade-ESS, LMS, Fibrosarkom oder UUS

bestehen (19, 34, 46). Der karzinomatöse Anteil kann hingegen serös-papilläre, klarzellige oder endometrioide Gewebe enthalten (19, 46).

2.2.4 Symptomatik, Präoperative Diagnostik und Bildgebung

Symptomatik: Unterbauchschmerzen, PMB sowie Metrorrhagien zählen zu den am häufigsten auftretenden Symptomen (10, 19). Des Weiteren können die Pat. asymptomatisch bleiben oder lediglich durch eine Anämie auffallen (46). Das klinische Erscheinungsbild ist somit häufig unspezifisch (13) und ähnelt der Symptomatik anderer uteriner Neoplasien (46).

Präoperative Diagnostik: Das UKS tritt häufig bereits initial in einem fortgeschrittenen Stadium auf (46, 47). Aufgrund dessen zählen insbesondere ein bildgebendes Staging von Becken, Abdomen und Thorax zu einer sinnvollen Therapieplanung (52).

Die Diagnose eines UKS sollte histopathologisch erfolgen. Häufig kann die endgültige Diagnose jedoch nicht mittels einer Abrasio, sondern erst am HE-Präparat feingeweblich gesichert werden (13, 19). Ein präoperativ erhöhter CA12-5 Wert gilt als hinweisender Marker auf eine tiefe Infiltration des MM oder eine bereits extrauterine Tumorausbreitung (19, 42). Postoperativ erhöhte Werte zählen zu den prognostisch ungünstigen Faktoren in Bezug auf das OS (19, 42).

Sonografie: In der Sonografie präsentiert sich der meist unregelmäßig vergrößerte Uterus überwiegend zentral als echoreich (19, 94). Als Abgrenzung gegenüber den reinen uterinen Sarkomen entsteht das UKS primär im Bereich des EM und ist typischerweise intrakavitär lokalisiert (94). Die MM-Invasion erfolgt i. d. R. breitflächig, wobei die Prädilektionsstelle insbesondere der Fundus uteri darstellt (19, 94). Die mittlere Ausdehnung eines intrakavitär gelegenen UKS beträgt 8,5 cm (94). Da ein UKS schnell lokal infiltrierend in das MM wachsen kann, ist eine klare Abgrenzung häufig nicht mehr möglich (57). Unregelmäßig abgegrenzte an- oder hypoechogene Bereiche erweisen sich i. d. R. am Operationspräparat als Einblutungen oder nekrotische Areale (57). Feingewebliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass hyperechogene Bereiche sonografisch den drüsigen epithelialen Anteilen und die hypoechogenen Strukturen der Sarkomkomponente entsprechen (57). Echofreie Bereiche im Ultraschall können zystische Anteile, erweiterte Drüsen oder Gefäße darstellen, bei der die dopplersonografische Untersuchung am ehesten zur weiteren Abklärung führt (57). Zu den wichtigsten sonografischen Differentialdiagnosen gehört das high-risk EK sowie das ebenfalls vom EM ausgehende AS (52). Mögliche sonografische Befunde (52) sind in Tab. 03 dargestellt.

Tab. 03: Sonografische Befunde

Frühe Stadien	Zentraler, gegenüber dem Endometrium hypo- und gegenüber dem Myometrium hyperechogener Tumor mit unscharfen Grenzen
Höhere Stadien	Heterogen echogener zentrifugal ausgebreiteter Tumor mit ausgedehnten hyperechogenen Anteilen, zunehmend hypo- und anechogene Gebiete und Spalten mit zum Teil irregulärer Begrenzung, häufig bizarre und/oder unscharfe Grenzen zum Myometrium und zwischen den unterschiedlichen Echogenitäten
Dopplersonografie	Intratumoral irregulär verteilter Gefäßreichtum, Resistenzindex meist $< 0,4$

Computertomografie: Die CT kann große UKS in aller Regel hypodens vom MM abgrenzen (94). Häufig ist ein erweiterter Uterus darstellbar (46, 88, 94). Jedoch ist die Erscheinung eines UKS in der CT nicht pathognomonisch und kann leicht mit einem LMS oder EK verwechselt werden (46).

Magnetresonanztomografie: Das UKS stellt sich in den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen überwiegend isointens gegenüber dem EM und MM dar (46). Ähnlich wie das EK verhält sich das UKS in T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens gegenüber dem MM und hypointens oder isointens gegenüber dem EM (46). Folglich ist die Abgrenzung zu einem EK nur sehr eingeschränkt möglich.

2.2.5 Verlauf und Prognose

Das UKS ist eine hochmaligne Neubildung, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht (12, 15, 32). Da die Fünfjahresüberlebensrate für alle FIGO-Stadien etwa zwischen 33% und 39% liegt (10, 11, 31), ist die Prognose schlechter als die eines EK (44, 46, 97). Für das Stadium I beträgt die Fünfjahresüberlebensrate 59 – 65%, für das Stadium II 45 – 59%, im Stadium III liegt sie bei 22 – 26% und im Stadium IV bei 9 – 26% (10).

Das UKS ist für etwa 15% der Todesfälle aller malignen uterinen Neoplasien verantwortlich, obwohl es insgesamt nur 5% der bösartigen Tumorerkrankungen der Gebärmutter ausmacht (19, 46). Die schlechte Prognose eines UKS im Vergleich zu anderen uterinen Malignomerkkrankungen sind der hohen Metastasierungsrate sowie dem frühen Rezidivaufreten bei initial fortgeschrittener Tumorerkrankung zuzuschreiben (46, 80). Eine besondere prognostische Bedeutung kommt somit dem postoperativen R0-Status zu (43, 52). Bei etwa 35 – 45% der UKS liegt zum Zeitpunkt der ED bereits eine extrauterine Ausbreitung vor (2, 25, 79).

Ältere Pat. [≥ 70 Jahre] haben eine geringere Überlebensrate, was möglicherweise durch einen insgesamt schlechteren Gesundheitszustand aufgrund weiterer Begleiterkrankungen und einer dementsprechend weniger aggressiven Therapie begründet werden kann (43, 46).

Seröse oder klarzellige epitheliale Tumoranteile können zu einer schlechteren Prognose führen (42, 46). Ebenso wie beim EK gehören eine tiefe MM-Invasion, ein fortgeschrittenes Alter (105), eine Blut- und Lymphgefäßinfiltration, eine stromale Zervixbeteiligung sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium zu den negativen prognostischen Faktoren (44, 52, 106).

2.2.6 Operative und Postoperative Therapie

Operative Therapie: Aufgrund der Seltenheit dieser Tumorentität liegt bisher noch keine allgemeingültige bzw. standardisierte Empfehlung bezüglich einer optimalen operativen Therapie vor (76). In Frühstadien ist die THE mit BSO bisher die bevorzugte Operationsart (11, 13, 46, 69). Der Nutzen einer LNE ist weiterhin umstritten (11, 46). Auch eine allgemein empfohlene Anzahl der zu entnehmenden pelvinen und paraaortalen LN für einen prognostischen Benefit existiert noch nicht (70). Im fortgeschrittenen Stadium wird eine max. Zytoreduktion empfohlen (13, 19), um eine damit verbundene Verbesserung des OS erreichen zu können (92).

Postoperative Therapie: Die aktuellen Leitlinien der NCCN empfehlen für alle Stadien eine adjuvante Therapie, wobei das FIGO-Stadium IA [ohne Infiltration des MM] eine Ausnahme bildet, bei der auf eine postoperative Therapie – nach individueller Abwägung – auch verzichtet werden darf (19, 69).

Radiotherapie: Eine adjuvante RT senkt das Risiko lokaler Rezidive, insbesondere bei Pat., bei denen kein LN-Staging erfolgt ist (11). Die postoperative RT hat sich somit in der Reduzierung pelviner Rezidive bewährt (11, 15). Sie scheint einerseits die lokale Tumorkontrolle zu verbessern (49, 50), andererseits keinen Einfluss auf das OS zu haben (10, 11, 15, 18). Dies liegt vor allem an der hohen Inzidenz unerkannter, jedoch primär bereits metastasierter Zellen, die systemisch therapiert werden müssten (15, 25, 38).

Die Gesamtabdomenbestrahlung mit oder ohne anschließender VBT wird generell nicht mehr empfohlen (69).

Chemotherapie: Ebenso wenig existiert eine allgemeingültige Therapieempfehlung bezüglich einer postoperativen CHT (19, 69). Eine CHT mit oder ohne RT soll effektiver sein als eine alleinige RT (69). Die NCCN spricht die Empfehlung für eine adjuvante CHT bereits in frühen Tumorstadien aus (15, 69). Die Ansprechrate ist bei einem UKS mit einer dominierenden karzinomatösen Tumorkomponente besser als bei vorherrschender sarkomatöser

Komponente (75). Die Ansprechrates einer Kombinationstherapie mit Cisplatin und Ifosfamid ist signifikant größer als die einer Monotherapie mit Ifosfamid (18, 78). Zudem kann die genannte Kombinationstherapie das PFS verlängern (78). Diese Chemotherapeutika gehören auch zu der empfohlenen Kombination der NCCN (69).

Bei Pat. mit einem fortgeschrittenen UKS kann eine CHT mit Ifosfamid und Paclitaxel erwogen werden (50). Laut der NCCN kann diese Kombination in fortgeschrittenen Tumorstadien das OS bei gleichzeitig verminderter Toxizität im Vergleich zu der Kombination aus Ifosfamid und Cisplatin verlängern (69).

Da mehrheitlich davon ausgegangen wird, dass das UKS ein sarkomatös entdifferenziertes EK ist (10, 30, 65, 87), wird die gleiche Kombinationstherapie [Paclitaxel/Carboplatin] wie bei einem EK in Erwartung einer ähnlichen Wirksamkeit verwendet (15).

Die Entscheidung zur adjuvanten CHT muss daher mit der Pat. individuell unter Berücksichtigung des Befunds und nach ausführlicher Aufklärung über die Nebenwirkungen besprochen werden (13).

Chemoradiotherapie: Diverse Studien beschreiben ein verbessertes Outcome durch eine multimodale Therapie [CHT-RT] (15, 33, 35, 66, 81). Da entstehende Rezidive häufig innerhalb eines kurzen postoperativen Zeitraumes auftreten (14, 31), scheint ein frühzeitiger Beginn der CHT-RT sinnvoll.

2.2.7 Rezidive und Metastasen

Rezidive treten bei mehr als der Hälfte der Pat. nach erfolgter Primäroperation und adjuvanter Therapie auf (19, 28, 46). Zudem erscheinen sie überwiegend innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung (31). Sogar bei Frühstadien werden bereits hohe Rezidivraten von 47% bis 67% beschrieben (28, 46). Die Häufigkeit einer metastatischen Absiedlung zeigt einen Zusammenhang mit der Infiltrationstiefe in das MM, einer Zervixbeteiligung, einem retroperitonealen LN-Befall, einer Blutgefäßinvasion sowie mit einem niedrigen karzinomatösen Differenzierungsgrad (71). Zu den häufigsten Lokalisationen der Metastasen zählen die folgenden: Lunge [49%], Peritoneum [44%], pelvine oder paraaortale LN [35%], Nebenniere oder Knochen [19%] (37). Das Herz oder Perikard [9%] und das Gehirn [7%] sind seltener befallen (37).

3 Material und Methode

3.1 Patientinnen, Studiendesign und Auswertungszeitraum

„Das Deutsche klinische Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren [DKSM] der Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, versteht sich als beratendes, forschendes, weiterbildendes und als behandelndes Zentrum für Sarkome des gesamten weiblichen Genitale“ (51).

Im Rahmen der nicht-interventionellen gemischt retro- und prospektiven Studie erfolgte eine Datenextraktion von insgesamt 192 UKS-Fällen in anonymisierter Form. Für die Generierung von UKS-Fällen wurde die Sarkom-Beratungsdatei des DKSM verwendet. Von den Beratungsfällen des DKSM im Zeitraum von 04/2006 bis 05/2016 wurden zunächst alle UKS extrahiert und für eine mögliche Auswertung im Sinne der Fragestellung überprüft. Bei den genannten Fällen handelte es sich um Anfragen der direkt betroffenen Frauen, deren Angehörigen bzw. Hausärzten, Gynäkologen und Onkologen. Der größte Anteil der Beratungsanfragen stammte jedoch aus verschiedenen Frauenkliniken oder gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilungen, überwiegend aus ganz Deutschland, teilweise auch aus Österreich, Schweiz, Polen, England und Übersee. Alle ausgewerteten Pat. hatten zusammen mit ihrer eigenen Beratungsanfrage oder über ihre nachfragenden Ärzte die Zustimmung für die anonymisierte wissenschaftliche Aufarbeitung ihrer Unterlagen gegeben.

Für die Berechnung des RFI und PFI, des PFS und des OS wurden alle betroffenen Frauen bzw. nachfragenden Stellen noch einmal gesondert betreffs des postoperativen Verlaufs kontaktiert. Das galt für alle Fälle, deren Beratung min. ein halbes Jahr zuvor erfolgt war. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 181 von 192 Fällen angeschrieben, von denen wiederum jede Pat. bzw. anfragende/r Arzt/Ärztin max. drei Fragebögen [siehe Anhang] im Verlauf erhalten hatte. Den verbliebenen elf Fällen wurde keine Anfrage zugesendet, da die entsprechenden Unterlagen zur wissenschaftlichen Aufarbeitung dienen sollten, jedoch primär keine Beratungsanfragen waren. Die Anzahl der zurückgesendeten Fragebögen belief sich auf 133, was einer Rücklaufquote von 73,5% entspricht. Die Rückfrageaktion war schon bei der Erstberatung der nachfragenden Stelle mitgeteilt worden, sodass es sich in zahlreichen Fällen nun um prospektiv erhobene Daten handelte.

Neben einer Neurekrutierung von 78 UKS aus der DKSM-Beratungsdatei im Zeitraum von 02/2007 bis 05/2016 wurden zusätzlich die Basisdaten von bereits 114 erfassten und

teilweise analysierten UKS einer weiteren Promotion der PFGS entnommen (89). Die letztgenannten Fälle wurden noch einmal für die Fragestellung der vorliegenden Promotion überarbeitet und um den gesamten postoperativen Verlauf erweitert. Insgesamt standen somit 192 gesicherte UKS-Fälle der Auswertung zur Verfügung.

Die einzelnen Beratungsunterlagen des DKSM umfassten zum Zeitpunkt der Erarbeitung in allen Fällen:

- [Kurze] epikritische Darstellung
- OP-Berichte
- Primäre pathologisch-anatomische bzw. histopathologische Befunde

In unterschiedlicher Vollständigkeit lagen vor:

- Klinische Befunde, Angaben zur Symptomatik, Angaben zu Nebendiagnosen
- Befunde einer Grauwert- bzw. Doppler-Sonografie
- Befunde einer CT, einer MRT oder von Röntgenbildern
- Paraklinische Befunde [Laborbefunde und Tumormarker]
- Berichte von Tumorkonferenzen
- Klinische Entlassungsberichte
- Ausgefüllte Rückfragebögen

3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: Alle Pat. mit der Diagnose eines UKS, deren Beratungsanfrage im Zeitraum von 04/2006 bis 05/2016 an das DKSM gerichtet wurde und von denen das Einverständnis zur wissenschaftlichen Auswertung vorlag, sind in die Analyse eingeschlossen worden. Fragebögen zur postoperativen Therapie erhielten ausschließlich diejenigen Pat. und Ärzte/Innen, die primär die Beratungsanfrage gestellt hatten. Insgesamt elf Fälle, die dem Beratungsportal als anonymisierte Akten der wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung gestellt wurden, haben dementsprechend keinen Fragebogen erhalten.

Ausschlusskriterien: Aus der so erhobenen Gesamtzahl von 192 UKS-Fällen wurden zuvor 17 Datensätze ausgeschlossen. Bei sieben dieser Fälle entstanden nach eingehender Prüfung Zweifel an der Korrektheit der Diagnose und/oder es fehlten essentielle Unterlagen wie z. B. OP-Berichte und/oder die histologischen Befunde als Kopie vom Original. Zusätzlich ausgeschlossen wurden alle Pat., bei denen sich die Ursprungsdiagnose eines UKS nachträglich durch erneute histopathologische Untersuchungen änderte. Dies war bei zehn

weiteren Pat. der Fall. In vier Fällen [4/10] handelte es sich um ein ovarielles KS, in fünf Fällen [5/10] um ein endometrioides EK und in einem Fall [1/10] um ein peritoneales KS.

3.1.2 Parameter zur Charakterisierung

Zur Charakterisierung der UKS wurden folgende Parameter als numerische oder kategoriale Daten erfasst und ausgewertet.

- Ersterkrankungsalter in Jahren und Erfassung in Zehn-Jahres-Scheiben
- Menopausestatus
- Tumorbezogene Symptomatik: Prä- und postmenopausale Blutungsstörungen, Schmerzen, weitere Symptome
- Nebendiagnosen: Diabetes mellitus, Adipositas, Arterielle Hypertonie
- Maligne Vorerkrankungen: Mamma-, Rektum-, Kolon-, Bronchial-, Nierenzell- und Magenkarzinom sowie Leukämie
- Vorausgegangene Tamoxifeneinnahme
- Präoperative Inspektions- und Palpationsbefunde
- Präoperative Bildgebung: Sonografie, MRT, CT, Röntgen
- Präoperativer Tumormarker: CA12-5
- Abrasionsdiagnose
- TNM- und FIGO-Stadium, Infiltration in Lymph- und Blutgefäße, Fernmetastasen, Residualtumor, Grading, LN-Befall, Infiltrationstiefe
- Größe des Primärtumors und Erfassung in folgenden Gruppen:
< 1 cm ; 1 – 4,9 cm; 5 – 7,9 cm; 8 – 10 cm; > 10 cm
- Angabe der mesenchymalen Tumorkomponente: Homolog, Heterolog
- Zufallsbefund und Schnellschnittdiagnose
- OP-Methode: Radikal, Total, Suprazervikal
- Operativer Zugang: Laparotomie, Laparoskopie
- Adnexektomie: Einseitig, Beidseitig, Keine
- Netzresektion und Netzbefund
- Sichtbarer intraoperativer Tumordurchbruch und intraoperative Tumorverletzung
- Intraoperative Uterusverletzung und Morcellement
- Intraoperative Konsistenz des Primärtumors
- Intraoperativ beschriebene Makroskopie
- Zervixinfiltration

- Anzahl entnommener und befallener LN
- PFS aller auswertbaren Fälle
- Rezidivrate aller auswertbaren Fälle
- OS aller auswertbaren Fälle
- Primäre Tumorausdehnung
- Tumorlokalisation beim ersten und zweiten Rezidiv bzw. Progress
- Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation
- Therapeutische Maßnahmen beim ersten und zweiten Rezidiv bzw. Progress
- Erfassung weiterer Rezidive bzw. Progresse
- Abhängigkeit des PFS und des OS von: Alter, Tumorkomponente, Operationsart, LNE, postoperative Maßnahmen

Ein bildgebender [MRT, CT, Röntgen] oder sonografischer Befund wurde als „auffällig“ erfasst, wenn er präoperativ durchgeführt wurde und sich Hinweise fanden, die für ein Malignom bzw. ein UKS [siehe Tab. 03] sprachen. Erfolgte eine Bildgebung [MRT, CT, Röntgen] oder Sonografie nicht oder ausschließlich postoperativ, wurden die entsprechenden Fälle unter „keine Angabe“ vermerkt.

Die fortlaufend in die Excel-Datenbank [Version 2007] dokumentierten Variablen, wurden zunächst in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics [Version 22] importiert und je nach Fragestellung, auch in Zusammenarbeit mit dem Institut für Bioinformatik der Universitätsmedizin Greifswald, ausgewertet.

Für die meisten Befunde bzw. Parameter wurden jeweils der Mittelwert, der Median sowie absolute und relative Häufigkeiten [Prozentangaben auf eine Kommastelle gerundet] bestimmt. Das OS wurde als Zeitraum vom Tag der definitiven Therapie [Primäroperation] bis zum Ende der Studie/Tod/letzten Kontakt der Pat. in Abhängigkeit eines aufgetretenen Ereignisses [Tod] ermittelt. Das PFS beschreibt den Zeitraum vom Tag der definitiven Therapie [Primäroperation] bis zu dem Zeitpunkt, an dem klinisch oder bildgebend der Verdacht bzw. Nachweis eines Rezidivs bzw. Progresses vorlag.

Die Überlebensdaten wurden mittels des Kaplan-Meier-Modells und unter Verwendung von SPSS berechnet. Mithilfe des Log-rank-Tests [univariate Analyse] wurde die Überlebenszeit zweier Gruppen miteinander verglichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied des untersuchten Parameters auf die Überlebenszeit wurde bei $p \leq 0,05$ [alle p-Werte sind

zweiseitig] angenommen. Der zugehörigen Tab. zur Überlebensfunktion können die in die Schätzung eingeschlossene Gesamtanzahl an Pat. sowie die Anzahl der „Ereignisse“ [Tod] bzw. [Tod/Rezidiv/Progress] entnommen werden. Die Gesamtanzahl, die in die jeweilige Berechnung des untersuchten Parameters auf das OS bzw. das PFS mit einbezogen wurde, ist kleiner als die tatsächliche Gesamtanzahl. Dies ist dadurch begründet, dass diejenigen Fälle, denen kein eindeutiges „Ereignis“ [Tod/Rezidiv/Progress] zuzuordnen war, von der Schätzung der Überlebenszeit ausgeschlossen wurden. Zensierungen lagen generell vor, wenn innerhalb des beobachteten Zeitraums kein „Ereignis“ [Tod/Rezidiv/Progress] auftrat.

Zu den genannten Daten gehörten das PFS und das OS in Abhängigkeit von den folgenden Parametern: Alter, LNE, Tumorkomponente, Operationsart, postoperative Therapie.

Die multimodale Therapie [CHT mit anschließender RT, RT mit anschließender CHT, Sandwich Therapie] konnte aufgrund der relativ kleinen Fallzahl in jeder einzelnen Gruppe nicht gesondert ausgewertet werden.

Somit lag das Hauptaugenmerk auf der Charakterisierung der UKS sowie der Herausarbeitung von statistisch signifikanten Unterschieden in der adjuvanten Therapie in Bezug auf das OS bzw. das PFS sowie in deren Interpretation.

3.1.3 Datensicherheit

Der Zugriff auf die sensiblen Daten war nur durch den Zugang in das personalisierte Office von Univ.- Prof. Dr. med. Günter Köhler der Universitätsmedizin Greifswald möglich. Alle übermittelten Beratungsanfragen wurden sortiert und abgeheftet und in entsprechend verschlossenen Schränken aufbewahrt. Die Daten wurden schließlich in anonymisierter Form extrahiert, eine Zuordnung der Werte zu einzelnen Pat. ist damit unmöglich.

3.1.4 Literaturrecherche

Die der Arbeit zugrunde liegende Literaturrecherche wurde hauptsächlich durch die beiden elektronischen Datenbanken Medline und Pubmed abgedeckt. Schlagworte waren hierbei unter anderem: uterine carcinosarcoma, uterines Karzinosarkom, carcinosarcoma, Karzinosarkom, Maligner Müllerscher Misch tumor, malignant mixed müllerian tumor, uterine neoplasm [...].

Eine weitere wichtige Informationsgrundlage bildete das Buch „Sarcoma of the female genitalia“ von Günter Köhler, Matthias Evert, Katja Evert und Marek Zygmunt, das erstmalig in

überarbeiteter und englischer Fassung im Oktober 2016 im De Gruyter Verlag erschien und bei der Erkennung und Behandlung von Sarkomerkrankungen im klinischen Alltag eine große Hilfestellung geworden ist.

3.2 Methodenkritik und Temporär bedingte Veränderungen

Bei der Promotion handelt es sich um eine gemischt retro- und prospektive Untersuchung mit den bekannten Bias entsprechender Studien. Ein grundlegendes Problem bei der Bearbeitung von retrospektiv erhobenen Daten bestand darin, dass diese zum Teil unvollständig waren und man sich nur auf die Angaben beziehen konnte, die auch in den Akten vermerkt waren. So kann es sein, dass Symptome und Befunde von den Pat. nicht angegeben oder vom Untersucher nicht erfragt oder dokumentiert wurden. Insbesondere regelhafte oder unauffällige Befunde wurden häufig nicht mitgeteilt. Das galt besonders für die Symptomatik und die Bildgebung [CT, MRT, Röntgen] bzw. Sonografie. Betroffen waren außerdem die Angaben hinsichtlich des primären Abrasionsbefunds. Die Unvollständigkeit der Datensätze beruhte in den meisten Fällen darauf, dass es sich überwiegend um Beratungsanfragen nach bereits erfolgter OP betreffs einer weiteren Therapie handelte oder die Nachsorge betraf. Insbesondere bei weiter zurückliegenden Anfragen war das Datenmaterial unvollständiger als bei den aktuellen Beratungsfällen.

Im Verlauf dieser Promotion wurden daher zahlreiche Daten schriftlich nachgefordert und inzwischen – auch als Schlussfolgerung aus der Promotion – bereits primär bei einer Beratungsanfrage abgefordert.

Da der Erfassungszeitraum der Beratungsanfragen eine Zeitspanne von insgesamt zehn Jahren beinhaltete, könnten die an das DKSM übermittelten Daten aufgrund der Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung der UKS zu einer Inhomogenität beigetragen haben. Die Unvollständigkeit der Datenlage führte somit zu einer Reduktion der Fallzahl in einzelnen Kategorien. Daher ist zu hinterfragen, ob die Gesamtanzahl der bearbeiteten Beratungsanfragen als repräsentatives Pat.-Kollektiv für die Tumorentität angesehen werden kann.

Weiterhin können die Angaben zu den Befunden und Symptomen unpräzise sein und/oder sich nicht exakt auf die allgemein akzeptierten Definitionen beziehen, weil letztere dem primär behandelnden Arzt nicht oder nur unvollständig bekannt waren. Auch mit Unterschieden in der Befundinterpretation muss gerechnet werden. Sie hängt auf der einen

Seite von der klinischen und sonografischen Erfahrung des Arztes sowie von der Befunderhebung durch verschiedene Untersucher ab und auf der anderen Seite von der Häufigkeit der Arztbesuche.

Betreffs der Größe des Primärtumors lagen in den pathologisch-anatomischen Berichten in Einzelfällen ungenaue Angaben vor. Dies betraf vor allem morcellierte Tumoren. In diesen Fällen wurde der Durchmesser aus den Angaben zur Sonografie bzw. anderer bildgebender Methoden, dem OP-Bericht und den beschriebenen makroskopischen Befunden rekonstruiert.

Auch die Genauigkeit der Angabe aller Nebendiagnosen differierte stark. Bei 53 von 192 Fällen [27,6%] lagen keine genauen Angaben vor. Sofern keine genauen Informationen den Unterlagen zum Menopausestatus der Pat. entnommen werden konnten, wurde jede Pat. über 52 Jahren als postmenopausal eingestuft.

Es ist davon auszugehen, dass die Tamoxifeneinnahme, die im Rahmen der Brustkrebstherapie angewandt wird, häufiger stattfand, als sie aus dem Datenmaterial herauszulesen war.

Obwohl alle UKS generell als G3 eingestuft werden, lagen acht Fälle vor, die vom Pathologen anders klassifiziert wurden. Die FIGO-Einteilung [siehe Tab. 01] für das EK ist seit 2009 auch für das UKS gültig (19, 24, 39), ebenso wie die TNM-Klassifikation der UICC [siehe Tab. 02] seit 2010 (39). Aus diesem Grund wurden alle UKS-Fälle mit der Einstufung „pT1c“ entsprechend der neuen Einteilung angepasst, um den Vergleich innerhalb der Studie gewährleisten zu können. Das DKSM nahm nachträglich bei insgesamt 52 Fällen in der TNM Klassifikation Veränderungen vor.

Die Angabe der heterologen Tumorkomponente kann fehlerbehaftet sein, wenn der heterologe Tumoranteil nicht im untersuchten histologischen Schnittbild lag. Wenn im Pathologiebericht nicht ausdrücklich von einer heterologen Tumorkomponente gesprochen wurde, erfolgte die Annahme einer homologen Komponente.

Betreffs der OP-Methode besteht die Möglichkeit, dass ältere Pat. im Vergleich zu jüngeren Pat. generell seltener radikal operiert wurden. Dies galt ebenfalls für eine postoperative CHT und RT. Die Gesamtanzahl der entnommenen LN pro Pat. ist dem Datenmaterial weitestgehend zu entnehmen. Es existieren jedoch unterschiedlich genaue Angaben hinsichtlich der Region. Somit ist in einigen wenigen Fällen nicht ersichtlich, ob die LN paraaortal, pelvin oder aus einer anderen Region entnommen wurden.

In der Überlebenszeitanalyse wurde das OS bzw. das PFS unter anderem in Abhängigkeit von einer erfolgten CHT oder RT berechnet. Dabei konnte aufgrund der niedrigen Gesamtanzahl in den einzelnen Gruppen nicht weiter zwischen einer VBT und einer ERT bzw. Mono- und Kombinations-CHT unterschieden werden. Ebenfalls wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt, die den Einfluss einzelner Chemotherapeutika untersuchte. In die Berechnungen bezüglich des OS bzw. des PFS wurde auch der postoperative R0- und R1-Status nicht weiter berücksichtigt.

Zur kompliziertesten Auswertung gehörte die Bestimmung des PFS. Tatsächlich konnte der reale Zeitpunkt des Auftretens von Progressen und Metastasen nicht genau festgelegt werden. Dieser ist abhängig von den in der Nachsorge durchgeführten diagnostischen Maßnahmen wie beispielsweise einer regelmäßig durchgeführten Bildgebung [CT, MRT, Röntgen] bzw. Sonografie oder von laborchemischen Untersuchungen bzw. von klinisch-symptomatischen Kontrollen. Einen nicht unerheblichen Einfluss hatte auch der zeitliche Abstand der Nachsorgetermine. Gemäß der klinischen Praxis wurde das PFS nach dem Zeitpunkt der ED des Progresses oder der Metastase bestimmt. Dabei war es unerheblich, ob die Diagnose anhand eines klinischen Befundes oder bildgebend gestellt wurde.

Um reale Ergebnisse generieren zu können, wurden alle ungenauen bzw. nicht rekonstruierbaren Angaben aus der speziellen statistischen Auswertung dieser Variablen ausgeschlossen, ohne den Fall insgesamt zu eliminieren.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnenprofil vor Behandlungsbeginn und Präoperative Diagnostik

4.1.1 Altersverteilung, Nebendiagnosen und Symptomatik

Altersverteilung und Postmenopausestatus: Die Pat. aus den 192 ausgewerteten Fällen waren zwischen 33 und 90 Jahren alt [siehe Abb. 01]. Dabei lagen das mittlere Alter bei 63,8 und das mediane Alter bei 65,0 Jahren. Insgesamt befanden sich 14,1% der Frauen [27/192] zum Zeitpunkt der ED in der Prämenopause und 85,9% [165/192] in der PMP.

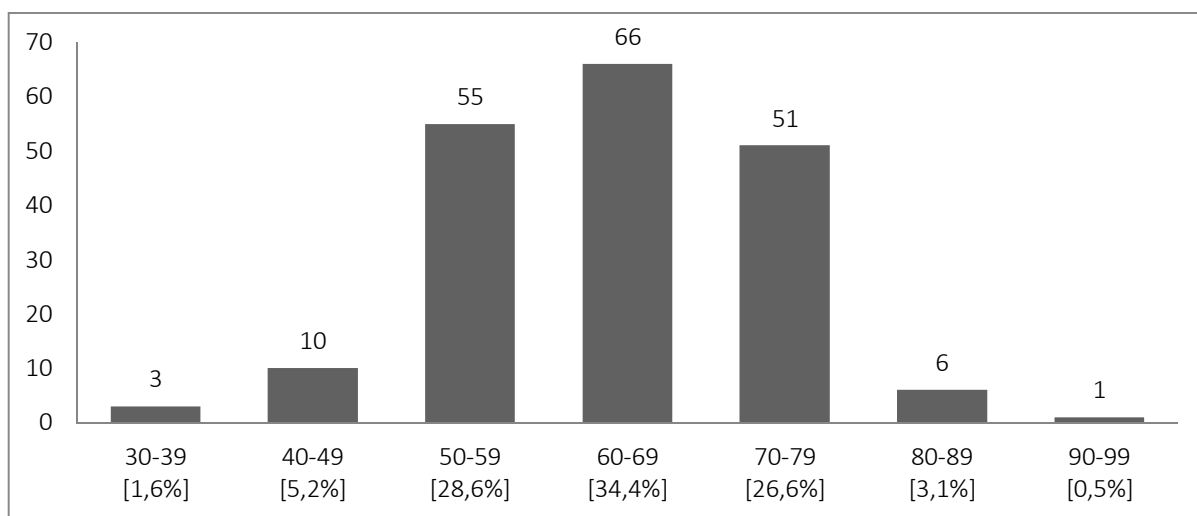


Abb. 01: Altersverteilung bei Erstdiagnose

[Gesamtanzahl der Patientinnen: 192]

Tab. 04 auf der folgenden Seite gibt einen allgemeinen Überblick über die Altersverteilung sowie die relativen und absoluten Häufigkeiten von Symptomen und Vorerkrankungen vor Behandlungsbeginn.

Tab. 04: Patientinnenprofil und Klinik vor Behandlungsbeginn

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	33 - 90	-
Mittelwert	63,8	-
Median	65,0	-
Menopausestatus	192/192	100
Prämenopausal	27/192	14,1
Postmenopausal	165/192	85,9
Angegebene Symptomatik	122/192	63,5
Tumorbezogene Blutungsstörungen	106/122	86,9
Prämenopausale Blutungen	17/27	63,0
Postmenopausale Blutungen	89/165	53,9
Tumorbezogene Schmerzen	15/122	12,3
Weitere Symptome	28/122	23,0
Anämie	7/28	25,0
Bauchumfangszunahme	6/28	21,4
Harnverhalt / Inkontinenz	3/28	10,7
Obstipation	3/28	10,7
Beinvenenthrombose	2/28	7,1
Sonstige	7/28	25,0
Nebendiagnosen	134/192	69,8
Diabetes mellitus	25/134	18,7
Adipositas	38/134	28,4
Arterielle Hypertonie	75/134	56,0
Maligne Vorerkrankungen	29/134	21,6
Maligne Vorerkrankungen	29/192	15,1
Mammakarzinom	13/29	44,8
Rektumkarzinom	5/29	17,2
Kolonkarzinom	2/29	6,9
Bronchialkarzinom	2/29	6,9
Nierenzellkarzinom	2/29	6,9
Leukämie	2/29	6,9
Magenkarzinom	1/29	3,4
Analkarzinom	1/29	3,4
Schilddrüsenkarzinom	1/29	3,4
Vorausgegangene Tamoxifeneinnahme	5/192	2,6

Tumorbezogene Symptomatik: 36,5% der Pat. [70/192] blieben entweder asymptomatisch oder die Erstsymptomatik wurde nicht erfasst bzw. nicht mit der Beratungsanfrage versendet. Zu den häufigsten Symptomen zählten Unterbauchschmerzen [15/122; 12,3%] und Blutungen [106/122; 86,9%] wie PMB, Menorrhagien, Metrorrhagien, Menometrorrhagien, Dysmenorrhoe, Schmier-, Kontakt- und Dauerblutungen oder Hypermenorrhoe. Auch 17 der 27 prämenopausalen Pat. [63,0%] hatten tumorbezogene Blutungen. PMB traten bei 53,9% der Pat. [89/165] auf.

Weitere vereinzelt aufgetretene Symptome [28/122; 23,0%] waren die folgenden: Bauchumfangszunahme, Obstipation, Stuhl- und Harnverhalt, Nierenstau, Blasenentleerungsstörungen, neu aufgetretene Inkontinenz, Rückenschmerzen, Leistungsknick, Gewichtsverlust, veränderter vaginaler Fluor, Ulkusbildung im Bereich der

Vaginalschleimhaut und im Bereich des Nabels, Fremdkörpergefühl, vaginaler Juckreiz, [tiefe] BVT, Descensus uteri, Kreislaufinstabilität und tumorbezogene Anämien.

Nebendiagnosen: Häufige Begleiterkrankungen waren der Diabetes mellitus [25/134; 18,7%], die arterielle Hypertonie [75/134; 56,0%] und Adipositas [38/134; 28,4%]. Bei 29 Pat. [29/134; 21,6%] war zudem eine weitere maligne Erkrankung bekannt. Am häufigsten lag bei diesen Pat. ein Mammakarzinom [13/29; 44,8%] vor. Eine im Rahmen der Brustkrebstherapie stattgefundene Tamoxifeneinnahme war in fünf [5/192; 2,6%] Fällen bekannt.

4.1.2 Präoperativ durchgeführte Diagnostik

Tab. 05 gibt einen allgemeinen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der präoperativ durchgeführten Diagnostik beim UKS.

Tab. 05: Präoperativ durchgeführte Diagnostik und Gesamtanzahl auffälliger Befunde

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Inspektionsbefund	51/192	26,6
Auffällig	30/51	58,8
Unauffällig	9/51	17,6
Keine Angabe	12/51	23,5
Palpationsbefund	73/192	38,0
Auffällig	42/73	57,5
Unauffällig	22/73	30,1
Keine Angabe	9/73	12,3
Sonografie-Befund	97/192	50,5
Auffällig	74/97	76,3
Unauffällig	18/97	18,6
Keine Angabe	5/97	5,2
Magnetresonanztomografie-Befund	19/192	9,9
Auffällig	14/19	73,7
Unauffällig	5/19	26,3
Computertomografie-Befund	110/192	57,3
Auffällig	82/110	74,5
Unauffällig	27/110	24,5
Keine Angabe	1/110	0,9
Thorax-Röntgen-Befund	54/192	28,1
Auffällig	5/54	9,3
Unauffällig	49/54	90,7
CA12-5-Bestimmung präoperativ	26/192	13,5
Auffällig [$\geq 27,5$ U/ml]	13/26	50,0
Unauffällig	13/26	50,0
Abrasionsdiagnosen	157/192	81,8
Karzinosarkom	102/157	65,0
Endometriumkarzinom	36/157	22,9
Endometriales Stromasarkom	6/157	3,8
Rhabdomyosarkom	3/157	1,9
Uterines Undifferenziertes Sarkom	2/157	1,3
Adenosarkom	1/157	0,6
Primitiver neuroektodermaler Tumor	1/157	0,6
Benigne	2/157	1,3
Unauffällig	4/157	2,5

Anhand der Abb. 02 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten präoperativ durchgeführter diagnostischer Maßnahmen sowie die Anzahl auffälliger Befunde dargestellt. Bei der Aufführung liegen Mehrfachnennungen pro Pat. vor.

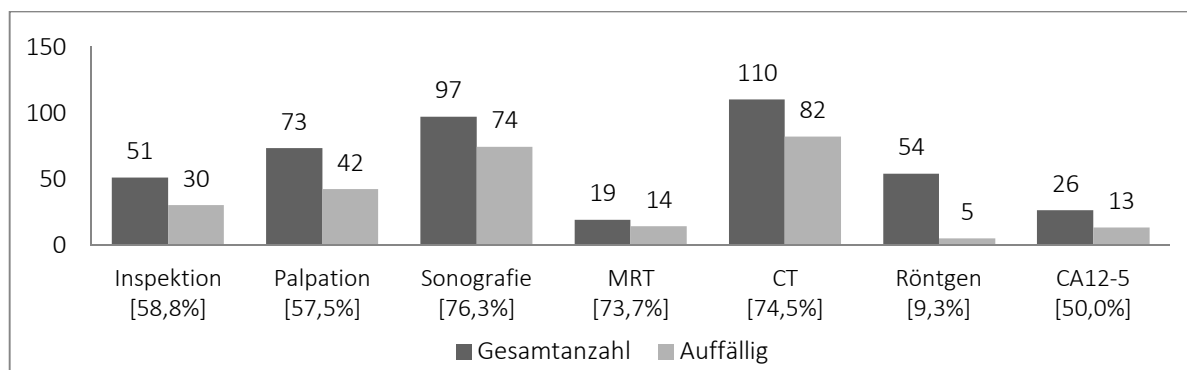


Abb. 02: Präoperativ durchgeführte Diagnostik und Gesamtanzahl auffälliger Befunde

[MRT = Magnetresonanztomografie, CT = Computertomografie]

Inspektionsbefund: Insgesamt wurden 30 von 51 durchgeführten Inspektionen [58,8%] bei der körperlichen Untersuchung als „auffällig“ beschrieben. Darunter fielen eine Blutung ex utero, Koagel in der Scheide oder aus der Zervix herausragendes, polypöses Tumorgewebe. „Auffällig“ war zudem ein fötider Ausfluss, eine vergrößerte, zerklüftete oder verzogene Portio, Stenosen im Bereich der Scheide sowie sichtbare Leukoplakien. Bei 23,5% der Pat. [12/51] war der Inspektionsbefund nicht eindeutig und wurde daher unter „keine Angabe“ aufgeführt. 17,6% der Pat. [9/51] hatten einen unauffälligen Inspektionsbefund.

Palpationsbefund: Bei der Palpation wurden 57,5% der Untersuchungsbefunde [42/73] als „auffällig“ betrachtet. Dazu gehörte in erster Linie ein vergrößerter und/oder weicher Uterus, tastbar vergrößerte LN, eine direkt in der Scheide tastbare RF, eine eingeschränkte Mobilität des Uterus sowie ein palpabler fixer Tumor im kleinen Becken. Weiterhin wurde eine knotige, verzogene oder zerklüftete Portio als „auffällig“ eingeordnet, ebenso wie Stenosen im Bereich der Scheide und große Aszitesmengen. Bei neun von 73 Pat. [12,3%] war das Untersuchungsergebnis nicht eindeutig und fiel daher unter „keine Angabe“. Bei den verbliebenen 22 Pat. [22/73; 30,1%] war der Tastbefund unauffällig.

Sonografie-Befund: In der Sonografie wurden 76,3% der Befunde [74/97] als „auffällig“ gewertet. Überwiegend konnten per TVS eine intrakavitäre, zystisch-solide RF, hochaufgebautes [≥ 8 mm] suspektes EM oder gut vaskularisierte, inhomogene Strukturen dargestellt werden. Als „auffällige“ Befunde zählten zudem eine Serometra, Aszites, eine Infiltration des MM oder Serosadurchbrüche, ein vergrößerter Uterus, der Verdacht auf eine

Harnblaseninfiltration sowie eine retrouterine RF. 18,6% der Ultraschallbefunde [18/97] wurden als unauffällig deklariert, fünf [5/97; 5,2%] fielen unter „keine Angabe“.

Magnetresonanztomografie-Befund: 14 der 19 Befunde [73,7%] waren „auffällig“. Dazu zählten eine intrakavitäre RF, eine MM-Infiltration, Organüberschreitungen, vergrößerte LN sowie subpleurale/pleurale Filiae. 26,3% der MRT-Befunde [5/19] waren unauffällig.

Computertomografie-Befund: Die CT fand bei 110 Pat. [110/192; 57,3%] statt. 74,5% der Befunde [82/110] wurden als „auffällig“ gewertet. Die Kriterien gleichen den Auffälligkeiten in der MRT [siehe oben]. Zusätzlich in der CT erhobene Befunde waren Wandverdickungen, intraabdominal erkennbare Metastasen und große Mengen freier Flüssigkeit. Bei 27 von 110 Pat. [24,5%] lagen keine Auffälligkeiten vor. Ein Fall [1/110; 0,9%] fiel unter „keine Angabe“.

Thorax-Röntgen-Befund: Bei 28,1% der Pat. [54/192] wurde ein Röntgenbild des Thorax angefertigt. Nur 9,3% der Befunde [5/54] zeigten Auffälligkeiten. Von den insgesamt zwölf Fällen, bei denen bereits primär Lungenmetastasen vorlagen, konnte in 58,3% der Fälle [7/12] kein Anhalt auf Malignität im Röntgenbild festgestellt werden. Somit wurden 90,7% der durchgeführten Aufnahmen [49/54] als unauffällig eingestuft.

CA12-5-Bestimmung präoperativ: In nur 13,5% der Fälle [26/192] wurde präoperativ der Tumormarker CA12-5 bestimmt. Die Hälfte [13/26; 50%] der Werte lag über dem Trennwert von $\geq 27,5$ U/ml. Die Bestimmung des Markers erfolgte zwischen einem und 26 Tagen präoperativ.

Abb. 03 stellt die jeweilige Gesamtanzahl der unterschiedlichen Abrasionsbefunde nochmals optisch dar.

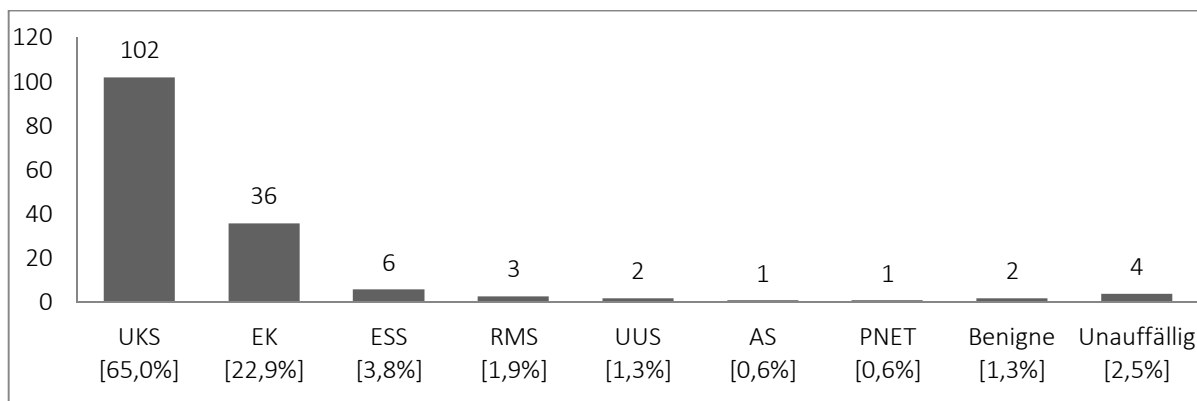


Abb. 03: Abrasionsdiagnosen

[Gesamtanzahl der vorliegenden Abrasionsbefunde: 157 / UKS = Uterines Karzinosarkom, EK = Endometriumkarzinom, ESS = Endometriales Stromasarkom, RMS = Rhabdomyosarkom, UUS = Undifferenziertes uterines Sarkom, AS = Adenosarkom, PNET = Primitiver neuroektodermaler Tumor]

Abrasionsdiagnosen: Von 157 erfolgten fraktionierten Abrasionen [157/192; 81,8%], wurde in 65,0% der Fälle [102/157] primär die Diagnose eines UKS gestellt. Die häufigste histopathologische Fehldiagnose war in 22,9% der Fälle [36/157] das EK [serös papillär, klarzellig, endometrioid]. In 7,6% der Fälle [12/157] wurde ein reines Sarkom [ESS, RMS, AS, UUS] diagnostiziert, in einem Fall [1/157; 0,6%] ein PNET, zwei Abrasionen [2/157; 1,3%] wurden als benigne eingestuft und vier Abrasionen [4/157; 2,5%] als unauffällig.

4.2 Staging und Operative Therapie

4.2.1 Primäre Tumorausdehnung

Tab. 06 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der befallenen Strukturen zum Zeitpunkt der ED.

Tab. 06: Primäre Tumorausdehnung

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Keine Angabe	10/192	5,2
Lokal begrenzt [Uterus]	62/192	32,3
Primäre Tumorausdehnung	120/192	62,5
Zervix/Adnexe/Vagina/Parametrium	79/120	65,8
Omentum majus	28/120	23,3
Lunge	12/120	10,0
Knochen	2/120	1,7
Leber	1/120	0,8
Muskulatur	1/120	0,8
Lymphknoten	49/120	40,8
Lymphknoten, Pelvin	31/49	63,3
Lymphknoten, Paraaortal	18/49	36,7

Primäre Tumorausdehnung: Insgesamt wurde bei 62 von 192 Pat. [32,3%] histopathologisch nachgewiesen, dass das KS auf das Corpus uteri begrenzt war. In 62,5% der Fälle [120/192] waren eine oder mehrere der folgenden Strukturen zusätzlich betroffen: Zervix, Adnexe, Vagina, Parametrium, Omentum majus, Lunge, Knochen, Leber, Muskulatur, pelvine und/oder paraaortale LN. Zu den am häufigsten befallenen Regionen zählten die Zervix, das Omentum majus sowie die LN. In zehn Fällen [10/192; 5,2%] konnten keine eindeutigen Informationen aus den Unterlagen entnommen werden.

Abb. 04 stellt die jeweilige Gesamtanzahl der zusätzlich zum Uterus betroffenen Strukturen zum Zeitpunkt der ED nochmals optisch dar. Häufig waren mehrere Regionen befallen, was in dieser Abb. aus Übersichtsgründen nicht weiter unterteilt wurde.

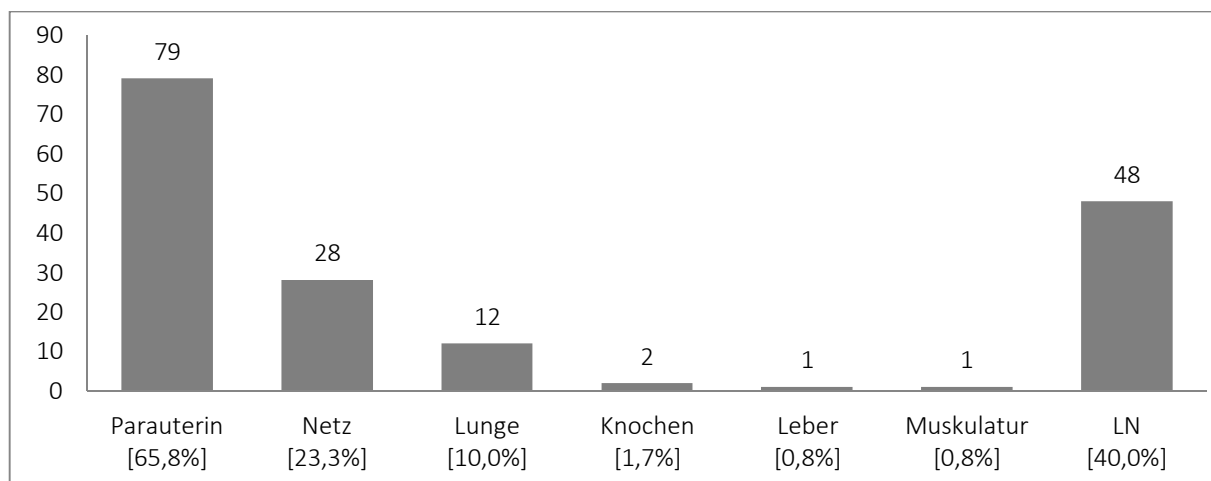


Abb. 04: Primäre Tumorausdehnung

[Gesamtanzahl der Patientinnen: 120. N = 171 aufgrund von Mehrfachnennungen / LN = Lymphknoten]

4.2.2 Stadieneinteilung, Tumorgöße und Tumorkomponente

Tab. 07 auf der folgenden Seite gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Staging-Kriterien zum UKS.

Tab. 07: Staging, Tumorgröße und Tumorkomponente

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
FIGO-Stadium	192/192	100
IA	38/192	19,8
IB	39/192	20,3
II	14/192	7,3
IIIA	13/192	6,8
IIIB	6/192	3,1
IIIC	32/192	16,7
IVA	0/192	0
IVB	45/192	23,4
Keine Angabe	5/192	2,6
Fernmetastasen [M]	166/192	86,5
M0	93/166	56,0
M1	45/166	27,1
Mx	28/166	16,9
Lymphgefäßinfiltration [L]	146/192	76,0
L0	93/146	63,7
L1	53/146	36,3
Blutgefäßinfiltration [V]	140/192	72,9
V0	112/140	80,0
V1	28/140	20,0
Residualtumor [R]	171/192	89,1
R0	129/171	75,4
R1	17/171	9,9
R2	14/171	8,2
Rx	11/171	6,4
Grading [G]	146/192	76,0
G1	1/146	0,7
G2	4/146	2,7
G3	138/146	94,5
G4	3/146	2,1
Lymphknotenbefall [N], TNM	182/192	94,8
N0	84/182	46,2
N1	49/182	26,9
Nx	49/182	26,9
Infiltration bis	173/192	90,1
Schleimhaut	12/173	6,9
Innere Myometriumhälfte	28/173	16,2
Äußere Myometriumhälfte	77/173	44,5
Serosa	56/173	32,4
Tumorgröße	149/192	77,6
Min – Max [cm]	0,4 - 17,5	-
Mittelwert [cm]	6,0	-
Median [cm]	5,5	-
< 1	2/149	1,3
1 – 4,9	63/149	42,3
5 – 7,9	48/149	32,2
8 – 10	20/149	13,4
> 10	16/149	10,7
Tumorkomponente	192/192	100
Homolog	126/192	65,6
Heterolog	58/192	30,2
Keine Angabe	8/192	4,2
Heterologe Tumorkomponente	58/192	30,2
Chondroid	30/58	51,7
Rhabdomyoid	21/58	36,2
Osteoid	7/58	12,1

FIGO-Stadium und Fernmetastasen: In 2,6% der Fälle [5/192] lagen keine ausreichenden Informationen zum FIGO-Stadium vor. 40,1% der UKS [77/192] wurden histopathologisch als FIGO I eingestuft, 7,3% [14/192] als FIGO II, 26,6% [51/192] als FIGO III und 23,4% [45/192] als FIGO IV. Es existieren keine FIGO IVA Einteilungen, da in allen Fällen, in denen das UKS bereits die Blasen- und/oder Rektumschleimhaut infiltriert hatte, zusätzlich bereits Fernmetastasen bzw. ein inguinaler oder intrabdominaler LN-Befall vorgelegen hatten. Diese Fälle wurden somit automatisch als FIGO IVB klassifiziert. Bei 23,4% der Pat. [45/192; 23,4%] lag bereits zum Zeitpunkt der ED ein disseminierter Zustand [FIGO IVB] vor.

Lymph-/Blutgefäßinfiltration: Bei 36,3% der Fälle [53/146] ergaben die histopathologischen Untersuchungen eine primäre Lymphgefäß-, in 20% [28/140] eine primäre Gefäßinfiltration.

Residualtumor: In Dreiviertel der Fälle [129/171; 75,4%] wurde der Tumor in der Primäroperation R0 reseziert, bei 31 Pat. [31/171; 18,1%] blieb ein mikroskopisch oder makroskopisch sichtbarer Tumorrest im Becken zurück. Bei den verbliebenen elf Pat. [11/171; 6,4%] wurde histopathologisch keine nähere Klassifizierung vorgenommen.

Grading: Generell werden alle UKS automatisch als G3 klassifiziert, auch unabhängig vom Grading der karzinomatösen Komponente (52). Dennoch lag ein Fall [1/146; 0,7%] als G1, vier Fälle [4/146; 2,7%] als G2 und drei Fälle [3/146; 2,1%] als G4 vor, die somit fehleingestuft wurden. Die übrigen 138 Pat. [138/146; 94,5%] wurden korrekterweise als G3 eingeordnet.

Lymphknotenbefall: Bei 31 Pat. [31/133; 23,3%] waren ausschließlich pelvine LN befallen, 18 Pat. [18/133; 13,5%] hatten sowohl pelvin als auch paraaortal befallene LN.

Infiltrationstiefe: Bei 6,9% der Pat. [12/173] lag ein reiner Schleimhautbefall vor, das heißt es existierte kein Anhalt auf Durchbrechung der Basalmembran. Bei 16,2% der Fälle [28/173] beschränkte sich die MM-Infiltration auf die innere Hälfte, sodass diese Tumoren ebenfalls als FIGO IA klassifiziert wurden. Bei 44,5% der Pat. [77/173] erreichten die Tumorzellen bereits die äußere Hälfte des MM, in 32,4% der Fälle [56/173] wurde zudem die Serosa infiltriert.

Tumorgröße: Die Größe des Primärtumors reichte von 0,4 bis 17,5 cm zum Zeitpunkt der ED, sodass zur weiteren Einteilung fünf Untergruppen erstellt wurden [siehe Tab. 07]. Der mittlere Tumordurchmesser betrug 6,0 cm, der mediane Durchmesser lag bei 5,5 cm.

Tumorkomponente: In 65,6% der Fälle [126/192] bestand der mesenchymale Tumoranteil aus homologem Gewebe, insbesondere aus LMS- und stromalen Sarkomanteilen [letztere sind

nicht näher differenziert worden]. In 30,2% der Fälle [58/192] lagen heterologe Gewebeanteile vor, davon entsprach 51,7% [30/58] chondroidem Gewebe und 36,2% [21/58] rhabdomyoidem Gewebe. In sieben Fällen [7/58; 12,1%] wurden osteoide Tumoranteile nachgewiesen. Bei 4,2% der Pat. [8/192] konnte keine eindeutige Zuordnung erfolgen.

4.2.3 Operative Therapie und Operationsbefunde

Tab. 08 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten zu den operativ durchgeführten Maßnahmen.

Tab. 08: Operationen und Operationstechnik

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Zufallsbefund	7/192	3,6
Schnellschnittdiagnose	39/192	20,3
Karzinosarkom	11/39	28,2
Endometriumkarzinom	6/39	15,4
Andere Diagnose	22/39	56,4
Hysterektomie [HE]	192	100
Suprazervikal	4/192	2,1
Total	94/192	49,0
Radikal	81/192	42,2
Keine Angabe	13/192	6,8
Operationsart	192	100
Suprazervikale abdominale HE	4/192	2,1
Totale abdominale HE	82/192	42,7
Totale laparoskopische HE	6/192	3,1
Totale LAVH	6/192	3,1
Radikale abdominale HE	61/192	31,8
Radikale laparoskopische HE	4/192	2,1
Radikale LAVH	2/192	1,0
Wertheim-Meigs	14/192	7,3
Keine Angabe	8/192	4,2
OP ausstehend	1/192	0,5
Abbruch intraoperativ	1/192	0,5
Primär inoperabel	3/192	1,6
Salpingo-Oophorektomie [SO]	192	94,3
Beidseitig	167/192	87,0
Einseitig [Status nach einseitiger SO]	10/192	5,2
Nein	1/192	0,5
Status nach beidseitiger SO	3/192	1,6
Keine Angabe	11/192	5,7
Netzresektion	192	100
Ja	86/192	44,8
Nein	106/192	55,2
Lymphadenektomie	192	100
Ja	135/192	70,3
Ja, Positiv	48/135	35,6
Ja, Negativ	87/135	64,4
Nein	48/192	25,0
Unbekannt	9/192	4,7

Zufallsbefund: In 3,6% der Fälle [7/192] entsprach die primäre OP-Indikation nicht die eines UKS bzw. eines anderen Uterusmalignoms, sondern erfolgte aufgrund eines sonografisch diagnostizierten Uterus myomatosus, eines Dermoids und eines Kystadenoms.

Schnellschnittdiagnose: Ein intraoperativer Schnellschnitt erfolgte in 20,3% der Fälle [39/192]. Elf Schnellschnittdiagnosen [11/39; 28,2%] bestätigten wiederum die Diagnose eines UKS. In sechs Fällen [6/39; 15,4%] wurde die Diagnose eines EK gestellt und in 22 Fällen [22/39; 56,4%] erfolgten andere Diagnosen als die bereits genannten. Zusammengefasst waren die häufigsten Fehlbefunde in absteigender Reihenfolge ein endometrioides EK, ein „unspezifischer mesenchymaler maligner Tumor“, ein LMS, ein ESS, ein Zystadenofibrom, ein Kystadenom, ein Dermoid sowie ein unreifes Teratom.

Hysterektomie: In einem Fall [1/192; 0,5%] war die OP zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch ausstehend. Eine OP [1/192; 0,5%] musste intraoperativ aufgrund eines unerwartet stark disseminierten Zustands abgebrochen werden. Bei drei Pat. [3/192; 1,6%] lagen bereits primär ein nicht-operabler Zustand und in acht Fällen [8/192; 4,2%] keine eindeutigen Informationen im Datenmaterial zur erfolgten OP vor.

Bei 2,1% der Pat. [4/192] wurde eine SAH, bei 42,7% [82/192] eine TAH, bei 3,1% [6/192] eine TLH, bei 3,1% [6/192] eine totale LAVH, bei 31,8% [61/192] eine RAH, bei 2,1% [4/192] eine RLH, bei 1,0% [2/192] eine radikale LAVH und bei 7,3% [14/192] eine erweiterte radikale HE [Wertheim-Meigs] durchgeführt.

Salpingo-Oophorektomie: In 87,0% der Fälle [167/192] wurde eine BSO durchgeführt. Bei drei Pat. [3/192; 1,6%] erfolgte bereits eine BSO in der Vorgeschichte [unbekannte Indikationen]. In zehn weiteren Fällen [10/192; 5,2%] fand bereits eine einseitige SO statt, sodass in diesen Fällen lediglich der einseitig verbliebene Eierstock und Eileiter entfernt wurde. Bei einer weiteren Pat. [1/192; 0,5%] erfolgte keine SO, da der Zustand bereits primär inoperabel war. In elf Fällen [11/192; 5,7%] lagen keine eindeutigen Informationen vor.

Auf der folgenden Seite sind weitere Informationen [siehe Tab. 09] zu den Befunden der *Netzresektion* und der *Lymphadenektomie* aufgeführt. Tab. 09 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der Operationsbefunde.

Tab. 09: Operationsbefunde

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Keine Operation erfolgt	5/192	2,6
Makroskopisch Tumordurchbruch	113/187	60,4
Ja	34/113	30,1
Nein	79/113	69,9
Intraoperative Tumorverletzung	151/187	80,7
Ja	24/151	15,9
Ja, davon Morcellement	4/24	16,7
Nein	127/151	84,1
Intraoperative Uterusverletzung	153/187	81,8
Ja	14/153	9,2
Ja, davon Morcellement	4/14	28,6
Nein	139/153	90,8
Intraoperative Uteruskonsistenz	19/187	10,2
Verhärtet	5/19	26,3
Weich	14/19	73,7
Intraoperative Uterusgröße	105/187	56,1
Vergrößert	66/105	62,9
Normal	39/105	37,1
Zervixbefall	140/187	74,9
Ja	62/140	44,3
Nein	78/140	55,7
Netzbefund	86/187	46,0
Histologisch befallen	24/86	27,9
Histologisch tumorfrei	61/86	70,9
Keine Angabe	1/86	1,2
Lymphadenektomie, Anzahl Lymphknoten	4164	100
Mittelwert	31	-
Median	30	-
Gesamtanzahl [von bis]	1-96	-
Pelvin	2855/4164	68,6
Paraaortal	992/4164	23,8
Unklare Lokalisation	317/4164	7,6
Negativ	3938/4164	94,6
Positiv	226/4164	5,4
Positiv + Pelvin	155/226	68,6
Positiv + Paraaortal	66/226	29,2
Positiv + Unklare Lokalisation	5/226	2,2

Makroskopisch erkennbarer Tumordurchbruch: In 34 Fällen [34/113; 30,1%] war bereits intraoperativ zu erkennen, dass ein disseminierter Zustand mit Serosadurchbruch vorlag.

Intraoperative Tumor- und Uterusverletzung: In den vorhandenen OP-Berichten wurden in 15,9% der Fälle [24/151] eine intraoperative Tumorverletzung, in 9,2% [14/153] eine intraoperative Uterusverletzung beschrieben. Die entsprechenden OP-Berichte wiesen in diesen Fällen auf besonders weiches und bröckeliges Tumorgewebe hin.

Morcellement: Ein Morcellement fand in vier Fällen [4/187; 2,1%] statt. In zwei von vier Fällen [50,0%] war die primäre OP-Indikation ein großer Uterus myomatosus, sodass sich das UKS nachträglich als Zufallsbefund herausgestellt hatte. Bei einem Fall [1/4; 25,0%] wurde in

der Bildgebung ein „Unterbauchtumor unklarer Dignität“ festgestellt. Ob in diesem Fall eine Abrasio zur weiteren Diagnostik durchgeführt wurde, war den Unterlagen nicht zu entnehmen. In einem Fall [1/4; 25,0%] erfolgte bereits in der primären Abrasio die Feststellung eines Malignoms. Der Grund für das Vorgehen mittels Morcellement blieb unklar.

Intraoperative Uteruskonsistenz: Eine Beschreibung der intraoperativen Uteruskonsistenz lag in 10,6% der Fälle [19/179] vor. Die Konsistenz wurde überwiegend [14/19; 73,7%] als „weich“ beschrieben. In fünf Fällen [5/19; 26,3%] tastete sich der Uterus „verhärtet“.

Intraoperative Uterusgröße: Bei 56,1% der Pat. [105/187] lagen Informationen bezüglich der intraoperativen Uterusgröße im OP-Bericht vor. In 62,9% der Fälle [66/105] zeigte sich der Uterus [deutlich] vergrößert, in 37,1% [39/105] erschien die Uterusgröße normwertig.

Zervixbefall: In 62 Fällen [62/140; 44,3%] war die Zervix bereits bei Diagnosestellung infiltriert, bei 55,7% der Pat. [78/140] lag eine tumorfreie Zervix vor.

Netzresektion und -befund: Bei 44,8% der Pat. [86/192] erfolgte bei der primären OP eine Netzentnahme. Ein histopathologisch positiver Netzbefall lag in 24 Fällen [24/86; 27,9%] vor. In 61 Fällen [61/86; 70,9%] konnten feingeweblich keine Tumorzellen nachgewiesen werden. In einem Fall [1/86; 1,2%] erfolgte eine Netzresektion, dessen Befund unbekannt war.

Lymphadenektomie: Insgesamt erhielten 72,2% der Pat. [135/187] eine LNE, von denen wiederum bei 35,6% [48/135] tumorbefallene LN nachgewiesen wurden. Die Gesamtanzahl der entfernten LN pro Pat. variierte zwischen 1 und 96 [im Mittel: 31 LN, im Median: 30 LN].

Die nachstehende Abb. 05 zeigt die Gesamtanzahl der kumulativ entnommenen LN in Abhängigkeit von der Lokalisation [pelvin, paraaortal] und dem tatsächlichen Befall. 74,2% der entfernten LN [2855/3847] stammten aus dem Becken, in 25,8% der Fälle [992/3847] wurden zusätzlich paraaortale LN entfernt. Von den 3847 LN, die bei 135 Pat. kumulativ entfernt wurden, waren lediglich 221 LN [221/3847; 5,7%] tumorbefallen. Somit blieben 94,3% der entnommenen LN [3626/3847] tumorfrei.

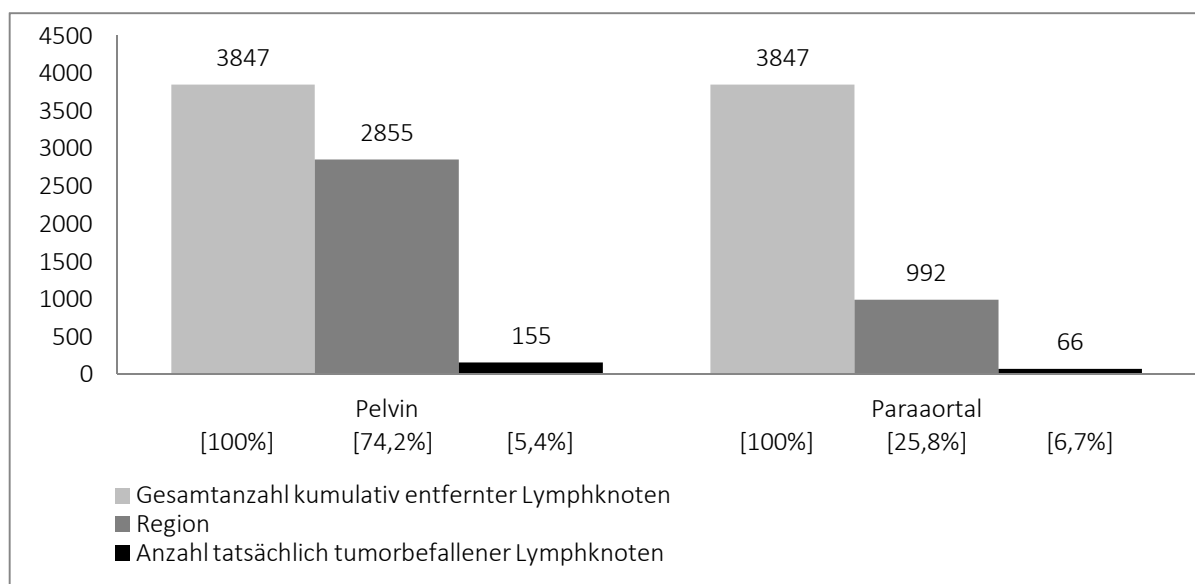


Abb. 05: Lymphadenektomie und Gesamtanzahl tumorbefallener Lymphknoten

4.3 Postoperative Therapie

4.3.1 Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation

Tab. 10 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten zur erfolgten postoperativen Therapie.

Tab. 10: Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Therapiemaßnahmen	79/192	41,1
Chemotherapie [CHT]	25/79	31,6
Strahlentherapie [RT]	20/79	25,3
CHT + RT	32/79	40,5
CHT + RT + Hormontherapie	1/79	1,3
RT + Hormontherapie	1/79	1,3
Keine Therapie	102/192	53,1
Keine Angabe	11/192	5,7
Chemotherapie	160/192	83,3
Ja	58/160	36,3
Ja, Monotherapie	3/58	5,2
Ja, Kombinationstherapie	49/58	84,5
Ja, Mono-, + Kombinationstherapie	4/58	6,9
Ja, Schema unbekannt	2/58	3,4
Nein	102/160	63,8
Strahlentherapie	155/192	80,7
Ja	53/155	34,2
Ja, Perkutan	18/53	34,0
Ja, Brachytherapie	17/53	32,1
Ja, Perkutan + Brachytherapie	17/53	32,1
Ja, Schema unbekannt	1/53	1,9
Nein	102/155	65,8
Hormontherapie	2/192	1,0

Abb. 06 zeigt die Gesamtanzahl der durchgeführten postoperativen Maßnahmen an. Weitere Informationen zu erfolgten Mono- und Kombinationstherapien sind der Abb. 07 zu entnehmen.

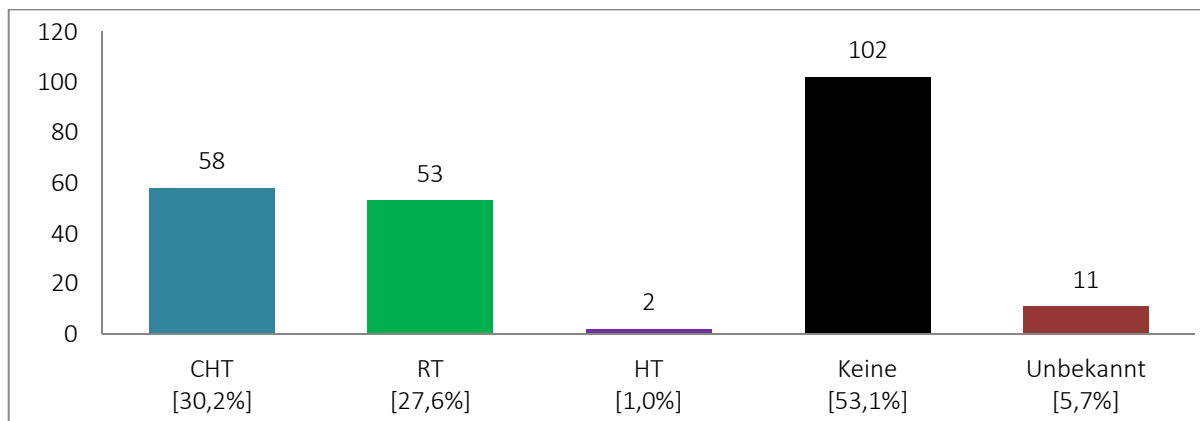


Abb. 06: Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation
[Gesamtanzahl der Patientinnen: 192. N = 226 aufgrund von Mehrfachnennungen]

Abb. 07 zeigt die Aufgliederung der postoperativen Mono- und Kombinationstherapien an.

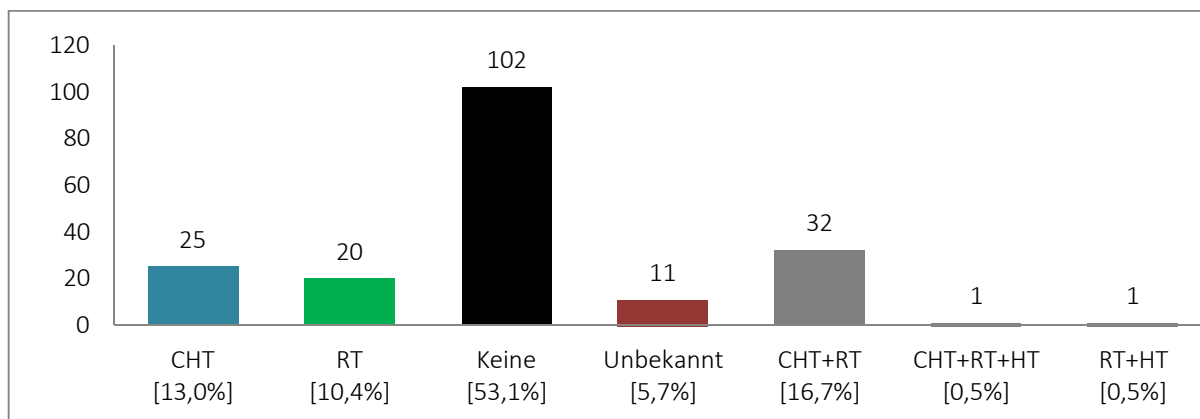


Abb. 07: Postoperative Mono- und Kombinationstherapien
[Gesamtanzahl der Patientinnen: 192 / CHT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, HT = Hormontherapie]

Postoperative Therapie: In 5,7% der Fälle [11/192] war aufgrund fehlender Informationen keine Zuordnung zu einer Therapieform möglich. In 102 Fällen [102/192; 53,1%] hatte zum Zeitpunkt der Datenauswertung keine adjuvante Therapie stattgefunden. Bekannte Gründe hierfür waren in 6,9% der Fälle [7/102] eine noch nicht begonnene, jedoch bereits geplante Therapie sowie in 5,9% der Fälle [6/102] eine Ablehnung der geplanten Therapie.

Chemotherapie: Insgesamt erhielten 58 Pat. [58/79; 73,4%] eine CHT. Bei 32 Pat. [32/58; 55,2%] fand zusätzlich eine RT statt. In einem Fall [1/58; 1,7%] erhielt die Pat. eine CHT-RT-HT. Bei 5,2% der Pat. [3/58] erfolgte eine Mono-CHT, in 84,5% der Fälle [49/58] als Kombinationstherapie und in 6,9% der Fälle [4/58] erst in Form einer Mono- mit

anschließender Umstellung auf eine Kombinations-CHT. In 3,4% der Fälle [2/58] lagen keine Informationen zum CHT-Schema vor.

Für die erfolgte Mono-CHT wurden folgende Substanzen verwendet: 1x Paclitaxel, 1x Carboplatin und 1x Cisplatin. Nach Umstellung von der Mono- [2x Carboplatin, 1x Abraxane, 1x Ifosfamid] auf eine Kombinations-CHT wurde in allen vier Fällen die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin verwendet.

Für die Kombinations-CHT [49/58; 84,5%] erhielten die Pat. folgende Kombinationen:

- 39x Paclitaxel/Carboplatin
- 1x Paclitaxel/Gemcitabin
- 1x Paclitaxel/Ifosfamid
- 1x Epirubicin/Cyclophosphamid
- 1x Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid
- 4x Cisplatin/Ifosfamid
- 1x Carboplatin/Ifosfamid
- 1x Carboplatin/Caelyx

Radiotherapie: Insgesamt erhielten 53 Pat. [53/79; 67,1%] eine RT. Bei 32 Pat. [32/53; 60,4%], fand zusätzlich eine CHT statt. Wie oben ebenfalls bereits beschrieben, hatte ein Pat. [1/53; 1,9%] eine CHT-RT-HT erhalten. Ein weiterer Pat. [1/53; 1,9%] erhielt eine RT-HT. Bei 18 der 53 Pat. [34,0%] wurde eine ERT, bei 17 Pat. [17/53; 32,1%] eine VBT und bei 17 Pat. [17/53; 32,1%] eine Kombinations-RT [ERT und VBT] durchgeführt. Bei einer Pat. [1/53; 1,9%] blieb die Bestrahlungsform unbekannt.

Hormontherapie: Bei zwei Pat. [2/192; 1,0%] erfolgte eine HT mit Megestat bzw. Tamoxifen in Kombination mit einer CHT-RT bzw. einer RT.

4.3.2 Erstes Rezidiv bzw. Progress und Therapeutische Maßnahmen

Tab. 11 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der tumorbefallenen Regionen bei einem ersten Rezidiv bzw. Progress.

Tab. 11: Tumorlokalisation beim ersten Rezidiv bzw. Progress

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Lokalisation [Rezidiv/Progress/Metastasen]	96/192	50,0
Lunge	35/96	36,5
Vagina	26/96	27,1
Lymphknoten	21/96	21,9
Leber	18/96	18,8
Knochen	6/96	6,3

Tumorlokalisation: Bei 36,5% der Pat. [35/96] wurde eine Lungenmetastasierung nachgewiesen. Auch erfolgte eine Zunahme des Leber- und Knochenbefalls im Vergleich zur primären Tumorausdehnung.

Tab. 12 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der therapeutisch durchgeführten Maßnahmen bei einem ersten Rezidiv bzw. Progress.

Tab. 12: Therapeutische Maßnahmen beim ersten Rezidiv bzw. Progress

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Chemotherapie	96/192	50,0
Ja	31/96	32,3
Ja, Monotherapie	7/31	22,6
Ja, Kombinationstherapie	19/31	61,3
Ja, Mono-, + Kombinationstherapie	2/31	6,5
Ja, Schema unbekannt	3/31	9,7
Nein	50/96	52,1
Keine Angabe	15/96	15,6
Strahlentherapie	96/192	50,0
Ja	16/96	16,7
Ja, Perkutan	6/16	37,5
Ja, Brachytherapie	3/16	18,8
Ja, Perkutan + Brachytherapie	1/16	6,3
Ja, Schema unbekannt	6/16	37,5
Nein	64/96	66,7
Keine Angabe	16/96	16,7
Hormontherapie	96/192	50,0
Ja	3/96	3,1
Nein	93/96	96,9
Beobachtung	11/96	11,5
Operation	96/192	50,0
Ja	39/96	40,6
Nein	57/96	59,4

Abb. 08 zeigt die Gesamtanzahl der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen bei einem ersten Rezidiv bzw. Progress. Weitere Informationen zu den erfolgten Mono- und Kombinationstherapien sind der Abb. 09 zu entnehmen.

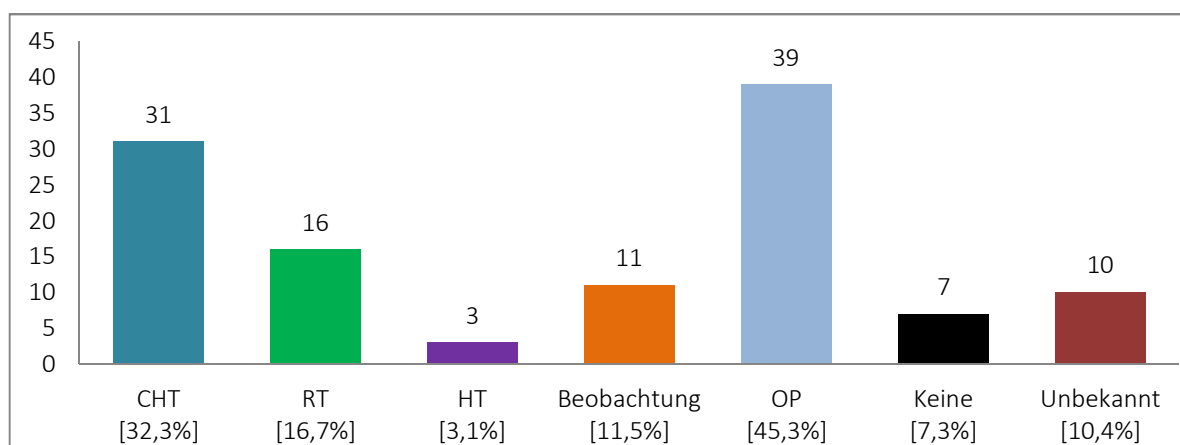


Abb. 08: Therapeutische Maßnahmen beim ersten Rezidiv bzw. Progress

[Gesamtanzahl der Patientinnen: 96. N = 117 aufgrund von Mehrfachnennungen / CHT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, HT = Hormontherapie, OP = Operation]

Abb. 09 auf der folgenden Seite zeigt die Aufgliederung der durchgeführten Mono- und Kombinationstherapien bei einem ersten Rezidiv bzw. Progress.

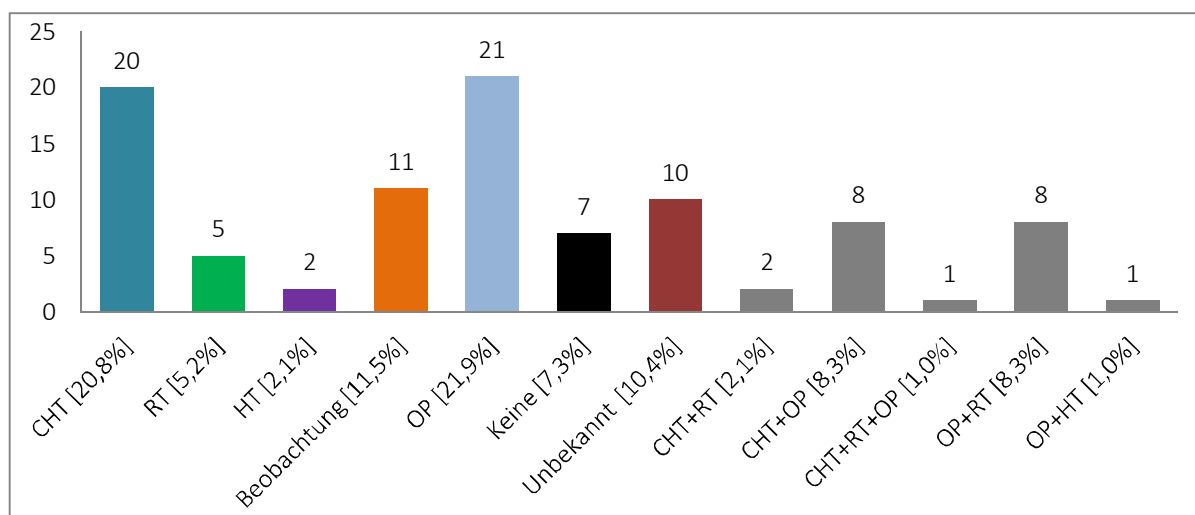


Abb. 09: Mono- und Kombinationstherapien beim ersten Rezidiv bzw. Progress

[Gesamtanzahl der Patientinnen: 96 / CHT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, HT = Hormontherapie, OP = Operation]

Therapie: In 10,4% der Fälle [10/96] war aufgrund fehlender Informationen keine Zuordnung zu einer Therapieform möglich. In sieben Fällen [7/96; 7,3%] hatte zum Zeitpunkt der Datenauswertung keine adjuvante Therapie stattgefunden. Bekannte Gründe hierfür waren in 57,1% der Fälle [4/7] eine noch nicht begonnene, jedoch bereits geplante Therapie sowie in 28,6% der Fälle [2/7] eine Ablehnung der geplanten Therapie.

Chemotherapie: Insgesamt erhielten 31 Pat. [31/96; 32,3%] eine CHT. Bei zwei Pat. [2/31; 6,5%] fand zusätzlich eine RT statt. Acht weitere Pat. [8/31; 25,8%] erhielten im Vorfeld eine operative Tumoresektion und eine Pat. [1/31; 3,2%] zusätzlich sowohl eine OP als auch eine RT. Bei 22,6% der Pat. [7/31] erfolgte eine Mono-CHT, in 61,3% der Fälle [19/31] als Kombinationstherapie und in 6,5% der Fälle [2/31] erst in Form einer Mono- mit anschließender Umstellung auf eine Kombinations-CHT. In 9,7% der Fälle [3/31] lagen keine Informationen zum CHT-Schema vor. Für die erfolgte Mono-CHT wurden folgende Substanzen verwendet: 2x Caelyx, 2x Ifosfamid, 1x Gemcitabine, 1x Trophosphamid und 1x Carboplatin. Nach Umstellung von der Mono- [1x Doxorubicin, 1x Ifosfamid] auf eine Kombinations-CHT wurde in beiden Fällen die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin verwendet.

Für die Kombinations-CHT [19/31; 61,3%] wurden folgende Kombinationen verabreicht:

- 15x Paclitaxel/Carboplatin
- 1x Gemcitabine/Docetaxel
- 1x Caelyx/Carboplatin
- 1x Umstellung von Paclitaxel/Carboplatin [Tumorprogredienz] auf Cisplatin/Ifosfamid
- 1x Zyklisch wechselnd Cisplatin/Ifosfamid und Carboplatin/Ifosfamid

Radiotherapie: Insgesamt erhielten 16 Pat. [16/96; 16,7%] eine RT, davon 5 Pat. [5/16; 31,3%] als alleinige RT. Bei zwei Pat. [2/16; 12,5%] fand zusätzlich eine CHT statt. Wie oben ebenfalls bereits beschrieben, hatte eine Pat. [1/16; 6,3%] eine Kombination aus OP und CHT-RT erhalten. Die Hälfte der Pat. [8/16; 50%] wurde vor der RT operiert. Sechs der 16 Pat. [37,5%] erhielten eine ERT, drei Pat. [3/16; 18,8%] eine VBT und eine Pat. [1/16; 6,3%] eine Kombinations-RT [ERT und VBT]. Bei sechs Pat. [6/16; 37,5%] blieb die Bestrahlungsform unbekannt.

Hormon- und Antikörpertherapie: Bei drei Pat. [3/96; 3,1%] erfolgte eine HT bzw. Antikörpertherapie mit Megestrolacetat, Tamoxifen und Catumaxumab in Kombination mit einer OP bzw. als alleinige Therapie.

4.3.3 Zweites Rezidiv bzw. Progress und Therapeutische Maßnahmen

Tab. 13 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der tumorbefallenen Regionen bei einem zweiten Rezidiv bzw. Progress.

Tab. 13: Tumorlokalisation beim zweiten Rezidiv bzw. Progress

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Gesamtanzahl mit 1. Rezidiv	96/192	50
Gesamtanzahl mit 2. Rezidiv	44/192	22,9
Lokalisation [Rezidiv/Progress/Metastasen]	44/192	22,9
Lunge	17/44	38,6
Leber	12/44	27,3
Lymphknoten	8/44	18,2
Knochen	7/44	15,9
Vagina	6/44	13,6

Tumorlokalisation: Bei 45,8% der Pat. [44/96], die bereits ein Rezidiv oder einen Progress hatten, wurde durchschnittlich nach 7,3 Mo eine erneute Rezidivbildung und/oder ein Progress diagnostiziert. Insbesondere erfolgte eine weitere Zunahme des Gesamtanteils an Lungen- und Lebermetastasen.

Tab. 14 gibt einen allgemeinen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der therapeutisch durchgeführten Maßnahmen bei einem zweiten Rezidiv bzw. Progress.

Tab. 14: Therapeutische Maßnahmen beim zweiten Rezidiv bzw. Progress

Parameter	Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl	192	100
Chemotherapie	44/192	22,9
Ja	22/44	50,0
Ja, Monotherapie	8/22	36,4
Ja, Kombinationstherapie	8/22	36,4
Ja, Mono- + Kombinationstherapie	4/22	18,2
Ja, Schema unbekannt	2/22	9,1
Nein	22/44	50,0
Strahlentherapie	44/192	22,9
Ja	7/44	15,9
Ja, Perkutan	3/7	42,9
Ja, Brachytherapie	1/7	14,3
Ja, Perkutan + Brachytherapie	0/7	0
Ja, Schema unbekannt	3/7	42,9
Nein	37/44	84,1
Hormontherapie	44/192	22,9
Ja	2/44	4,5
Nein	42/44	95,5
Beobachtung	3/44	6,8
Operation	44/192	22,9
Ja	12/44	27,3
Nein	32/44	72,7

Abb. 10 zeigt die Gesamtanzahl der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen bei einem zweiten Rezidiv bzw. Progress. Weitere Informationen zu den erfolgten Mono- und Kombinationstherapien sind der Abb. 11 zu entnehmen.

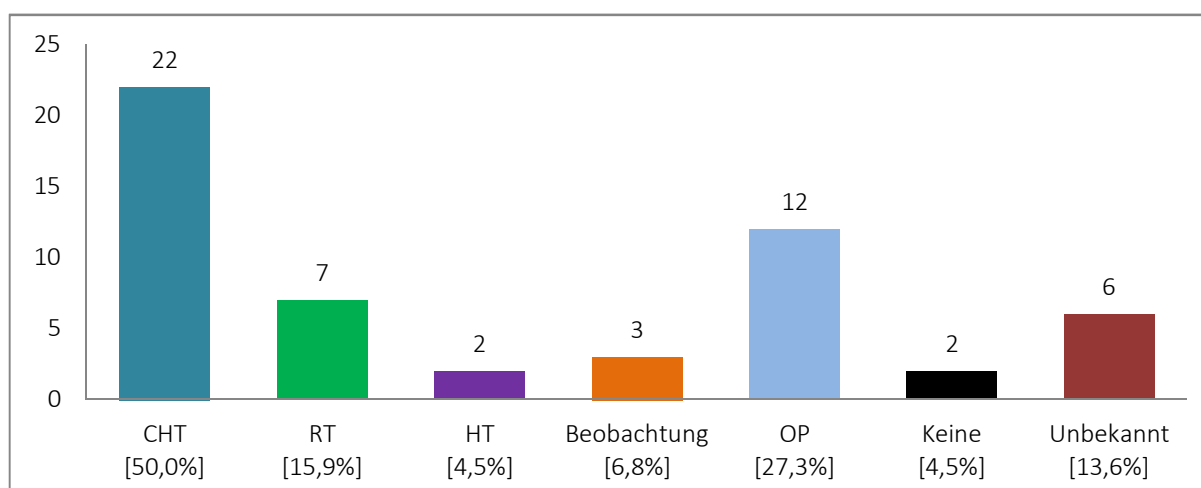


Abb. 10: Therapeutische Maßnahmen beim zweiten Rezidiv bzw. Progress

[Gesamtanzahl der Patientinnen: 44. N = 54 aufgrund von Mehrfachnennungen / CHT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, HT = Hormontherapie, OP = Operation]

Abb. 11 auf der folgenden Seite zeigt die Gesamtanzahl der durchgeführten Mono- und Kombinationstherapien bei einem zweiten Rezidiv bzw. Progress.

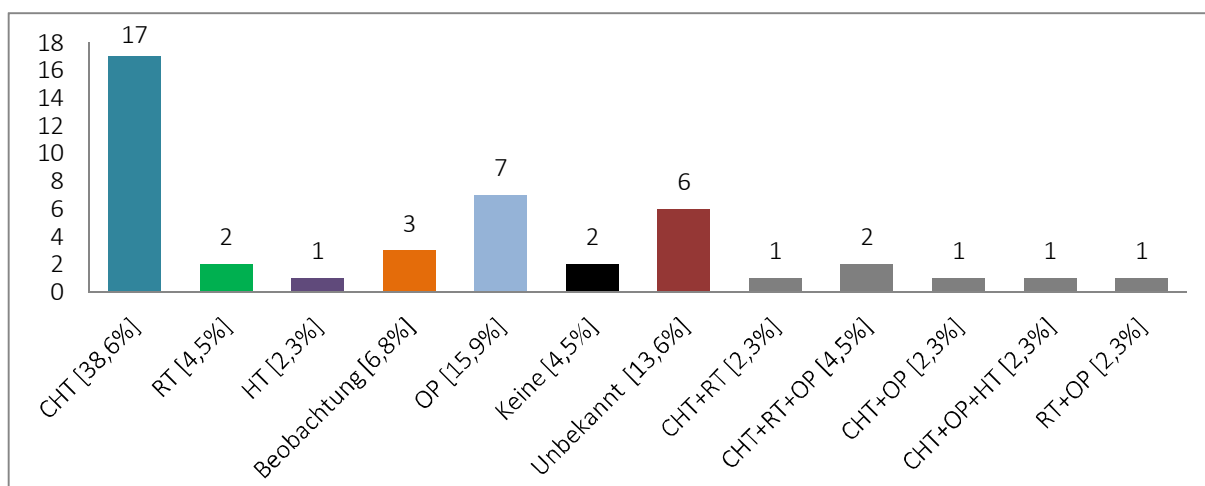


Abb. 11: Mono- und Kombinationstherapien beim zweiten Rezidiv bzw. Progress

[Gesamtanzahl der Pat.: 44 / CHT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, HT = Hormontherapie, OP = Operation]

Therapie: In 13,6% der Fälle [6/44] war aufgrund fehlender Informationen keine Zuordnung zu einer Therapieform möglich. In zwei Fällen [2/44; 4,5%] erfolgte keine Therapie aufgrund der fehlenden Zustimmung der Pat.

Chemotherapie: Insgesamt erhielten 22 Pat. [22/44; 50%] eine CHT. Bei einer Pat. [1/22; 4,5%] fand zusätzlich eine RT statt. Eine weitere Pat. [1/22; 4,5%] erhielt im Vorfeld eine operative Tumoresektion und zwei Pat. [2/22; 9,1%] zusätzlich sowohl eine OP als auch eine RT. Bei einer Pat. [1/22; 4,5%] erfolgte die CHT in Kombination mit einer OP und einer HT. In 36,4% der Fälle [8/22] wurde eine Mono-CHT, in 36,4% [8/22] als Kombinationstherapie und in 18,2% der Fälle [4/22] erst in Form einer Kombinations- mit anschließender Umstellung auf eine Mono-CHT durchgeführt. In 9,1% der Fälle [2/22] lagen keine Informationen zum CHT-Schema vor. Für die Mono-CHT wurden folgende Substanzen verwendet:

4x Ifosfamid, 3x Caelyx und 1x Doxorubicin.

Nach Umstellung von der Kombinations- auf eine Mono-CHT [4/22; 18,2%] erhielten die Pat. die folgenden Kombinationen:

- 1x Caelyx/Carboplatin auf Abraxane [auf Wunsch der Pat.]
- 1x Cisplatin/Ifosfamid auf Trabectedin [Wechselgrund unbekannt]
- 1x Cisplatin/Ifosfamid [Tumorprogredienz] auf Caelyx
- 1x Paclitaxel/Carboplatin [Tumorprogredienz] auf Caelyx

Für die Kombinations-CHT [8/22; 36,4%] wurden folgende Kombinationen verwendet:

- 4x Paclitaxel/Carboplatin
- 3x Caelyx/Carboplatin
- 1x Gemcitabine/Mitomycin/Oxaliplatin

Radiotherapie: Insgesamt fand bei sieben Pat. [7/44; 15,9%] eine RT statt, davon bei zwei Pat. [2/7; 28,6%] als alleinige RT. Einer Pat. [1/7; 14,3%] wurde zusätzlich eine CHT verabreicht. Wie oben ebenfalls bereits beschrieben, hatten zwei Pat. [2/7; 28,6%] eine Kombination aus einer OP mit einer CHT-RT erhalten. Eine weitere Pat. [1/7; 14,3%] wurde vor der RT operiert. Drei der sieben Pat. [3/7; 42,9%] erhielten eine ERT, eine Pat. [1/7; 14,3%] eine VBT. Bei drei Pat. [3/7; 42,9%] blieb die Bestrahlungsform unbekannt.

Hormontherapie: Bei zwei Pat. [2/44; 4,5%] erfolgte eine HT mit Letrozol und Megestat in Kombination mit einer CHT und einer OP bzw. als alleinige Therapie.

4.4 Gesamtüberleben und Rezidiv- bzw. Progressauftreten

Tab. 15 und 16 geben einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten der Jahres- und Gesamtüberlebensraten.

Tab. 15: Jahresüberlebensraten für alle FIGO-Stadien

Parameter		Anzahl/Auswertbare Fälle	%
Gesamtanzahl		192	100
Zurückgesendete Fragebögen		133/181	73,5
Todesfälle		66/192	34,4
1-Jahresüberlebensrate	FIGO I-IV	147/192	76,4
2-Jahresüberlebensrate	FIGO I-IV	110/192	57,3
3-Jahresüberlebensrate	FIGO I-IV	69/192	36,1
4-Jahresüberlebensrate	FIGO I-IV	53/192	27,7
5-Jahresüberlebensrate	FIGO I-IV	36/192	18,9

Rücklaufquote: Der gemeinsam in der PFGS erstellte Nachsorgebogen wurde in 73,5% der Fälle [133/181] ausgefüllt zurückgesendet und nachträglich ausgewertet. Die Information über die 66 verstorbenen Frauen [66/192; 34,4%] konnte überwiegend durch die zurückgesendeten Fragebögen eingeholt werden. Bis Mai 2016 verstarben min. 34% der Frauen an den Folgen der Tumorerkrankung.

Tab. 16: Medianes Gesamtüberleben in Abhängigkeit der FIGO-Stadien

Parameter		Anzahl/Auswertbare Fälle	% bzw. 95%-KI
Gesamtanzahl		192	100
Todesfälle		66/192	34,4
Medianes Gesamtüberleben, FIGO I	[Mo]	30,4	25,6 – 35,2
Medianes Gesamtüberleben, FIGO II	[Mo]	49,7	0,8 – 98,6
Medianes Gesamtüberleben, FIGO III	[Mo]	27,0	7,6 – 46,4
Medianes Gesamtüberleben, FIGO IV	[Mo]	22,5	10,2 – 34,8
Medianes Gesamtüberleben, FIGO I-IV	[Mo]	28,8	23,8 – 33,8

Gesamtüberleben: Das OS, das als Zeitintervall zwischen der ED und dem Ende der Studie bzw. letzten Kontakt oder Todeszeitpunkt definiert wurde, betrug im Median über alle FIGO-Stadien 28,8 Mo. Weitere Informationen sind der Tab. 16 zu entnehmen.

Tab. 17 gibt einen allgemeinen Überblick über die relativen und absoluten Häufigkeiten auftretender Rezidive bzw. Progresse.

Tab. 17: Auftreten bzw. Inzidenz von Rezidiven und Progressen

Parameter		Anzahl/Auswertbare Fälle	%
RFI	[Mittelwert]	11,6 Monate	-
PFI	[Mittelwert]	6,1 Monate	-
Intervall Erstdiagnose bis Tod	[Mittelwert]	20,6 Monate	-
Todesfälle		66/192	34,4
1. Rezidiv / Progress		96/192	50,0
Ja		96/192	50,0
Nein		31/192	16,1
Keine Angabe		65/192	33,9
Intervall 1. – 2.	[Mittelwert]	7,3 Monate	-
2. Rezidiv / Progress		44/192	22,9
Ja		44/96	45,8
Nein		39/96	40,6
Keine Angabe		13/96	13,5
Intervall 2. – 3.	[Mittelwert]	8,9 Monate	-
3. Rezidiv / Progress		13/192	6,8
Ja		13/44	29,5
Keine Angabe		31/44	70,5
Intervall 3. – 4.	[Mittelwert]	8,8 Monate	-
4. Rezidiv / Progress		3/192	1,6
Ja		3/13	23,1
Keine Angabe		10/13	76,9

RFI und PFI: Das RFI wurde als Zeitraum von der ED und einer postoperativen R0-Resektion bis zum ersten Rezidivauftreten definiert. Das PFI stellte den Zeitraum von der ED und einer postoperativen R1/R2-Resektion bis zum Progress der Erkrankung dar. Die durchschnittliche Dauer bis zum ersten Rezidivauftreten betrug 11,6 Mo, der Zeitraum bis zum Auftreten des ersten Progresses lag bei 6,1 Mo.

Rezidivauftreten: Mithilfe der Rückfragebögen konnten in 127 Fällen [127/192; 66,1%] Informationen zum Rezidiv- bzw. Progressauftreten eingeholt werden. Die Hälfte der Pat. [96/192; 50%] hatte ein sicher diagnostiziertes erstes Rezidiv bzw. Progress. Abhängig von dieser Gesamtanzahl trat wiederum bei 45,8% der Pat. [44/96] ein zweites auf. Bei 13 der 44 Pat. [29,5%] wurden ein drittes Rezidiv bzw. Progress diagnostiziert und bei weiteren drei Pat. [3/13; 23,1%] ein viertes.

4.5 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

4.5.1 Gesamtüberleben über und unter 70 Jahren

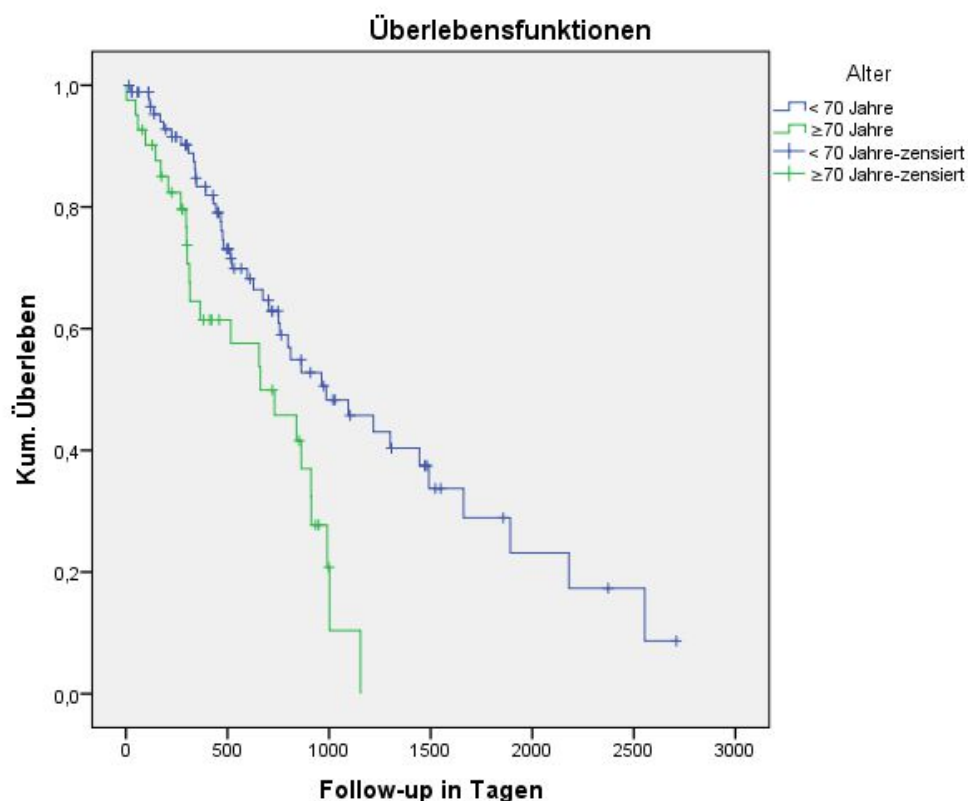


Abb. 12: Gesamtüberleben über und unter 70 Jahren

Tab. 18: Gesamtüberleben über und unter 70 Jahren

Alter	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
< 70 Jahre	90	42	986 Tage [32,9]	591 – 1381 Tage [19,7 – 46,1]	0,003
≥ 70 Jahre	41	25	662 Tage [22,1]	306 – 1018 Tage [10,2 – 34,0]	
Gesamt	131	67	863 Tage [28,8]	714 – 1012 Tage [23,8 – 33,8]	

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der ED 30,2% der Pat. [58/192] ≥ 70 Jahre und 69,8% der Frauen [134/192] < 70 Jahre alt.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,003. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten signifikant.

Abb. 12 zeigt, dass ältere [≥ 70 Jahre] Pat. somit signifikant kürzer leben im Vergleich zu jüngeren [< 70 Jahre] Frauen [22,1 Mo versus 32,9 Mo].

4.5.2 Progressionsfreies Überleben über und unter 70 Jahren

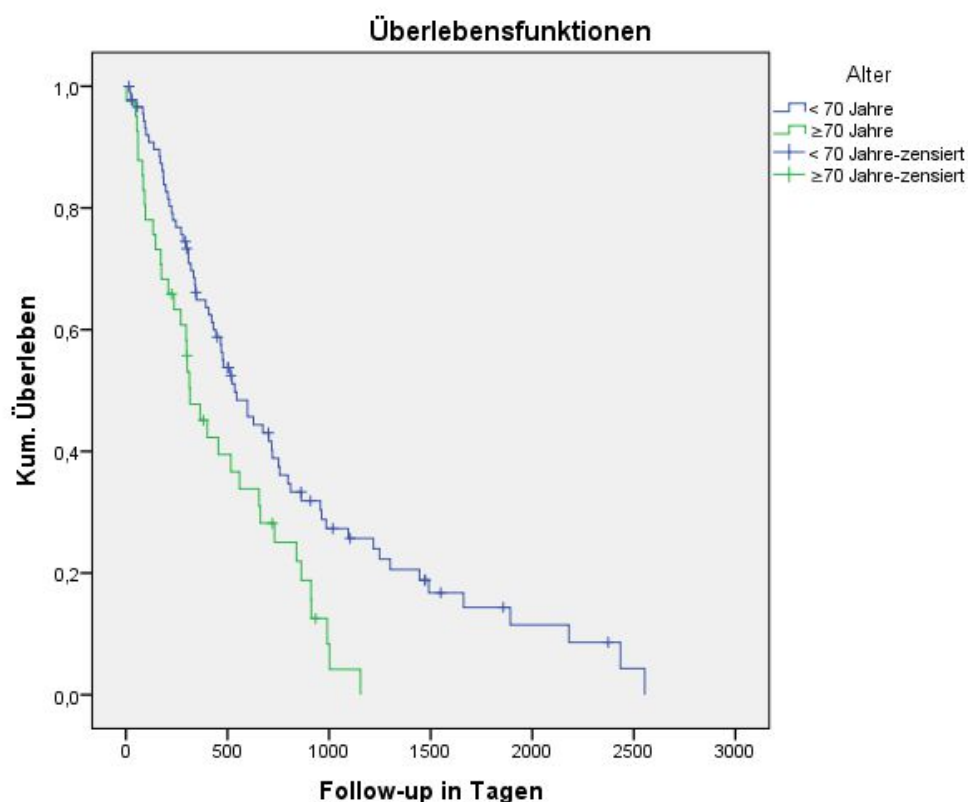


Abb. 13: Progressionsfreies Überleben über und unter 70 Jahren

Tab. 19: Progressionsfreies Überleben über und unter 70 Jahren

Alter	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
< 70 Jahre	90	69	536 Tage [17,9]	381 – 691 Tage [12,7 – 23,1]	0,004
≥ 70 Jahre	41	36	315 Tage [10,5]	196 – 434 Tage [6,5 – 14,5]	
Gesamt	131	105	480 Tage [16,0]	376 – 584 Tage [12,6 – 19,5]	

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,004. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 12 versterben ältere [≥ 70 Jahre] Pat. signifikant früher und mögliche Rezidive oder Progression treten zudem signifikant eher auf als bei jüngeren Frauen [10,5 Mo versus 17,9 Mo].

4.5.3 Gesamtüberleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente

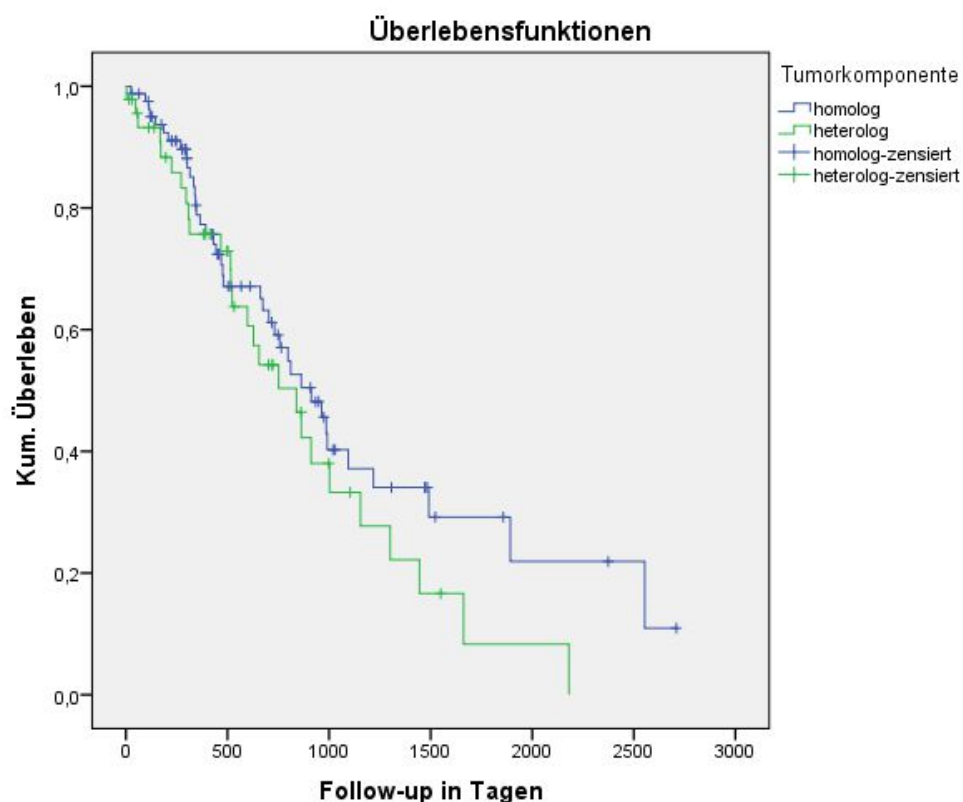


Abb. 14: Gesamtüberleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente

Tab. 20: Gesamtüberleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente

Tumorkomponente	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Homolog	82	39	912 Tage [30,4]	695 – 1129 Tage [23,2 – 37,6]	0,209
Heterolog	46	27	840 Tage [28,0]	572 – 1108 Tage [19,1 – 36,9]	
Gesamt	128	66	863 Tage [28,8]	714 – 1012 Tage [23,8 – 33,8]	

Bei 58 von 184 UKS [31,5%] wurde feingeweblich eine heterologe Tumorkomponente nachgewiesen.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,209. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

Abb. 14 zeigt, dass Pat. mit einem heterologen UKS nicht signifikant kürzer leben im Vergleich zu denjenigen mit einem homologen UKS [28,0 Mo versus 30,4 Mo].

4.5.4 Progressionsfreies Überleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente

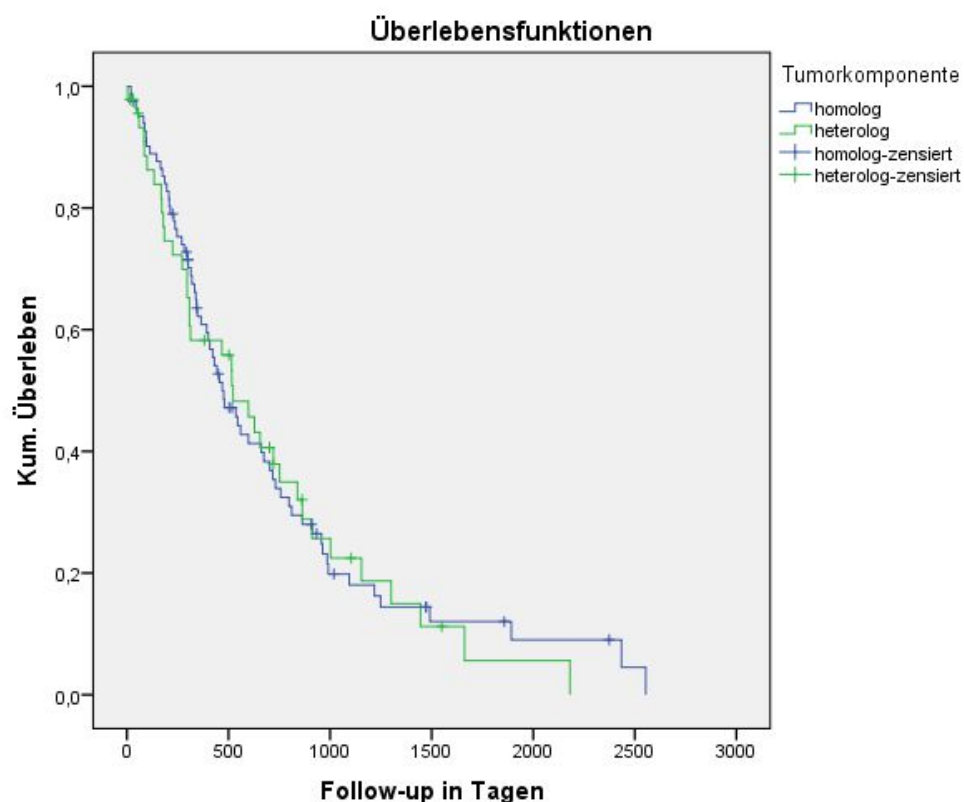


Abb. 15: Progressionsfreies Überleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente

Tab. 21: Progressionsfreies Überleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente

Tumorkomponente	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Homolog	82	66	469 Tage [15,6]	346 – 592 Tage [11,5 – 19,7]	0,819
Heterolog	46	36	522 Tage [17,4]	330 – 714 Tage [11,0 – 23,8]	
Gesamt	128	102	515 Tage [17,2]	408 – 622 Tage [13,6 – 20,8]	

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,819. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 14 leben Pat. mit einem heterologen UKS weder signifikant kürzer, noch treten mögliche Rezidive oder Progression signifikant früher auf im Vergleich zu denjenigen mit homologer Tumorkomponente [17,4 Mo versus 15,6 Mo].

4.5.5 Gesamtüberleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie

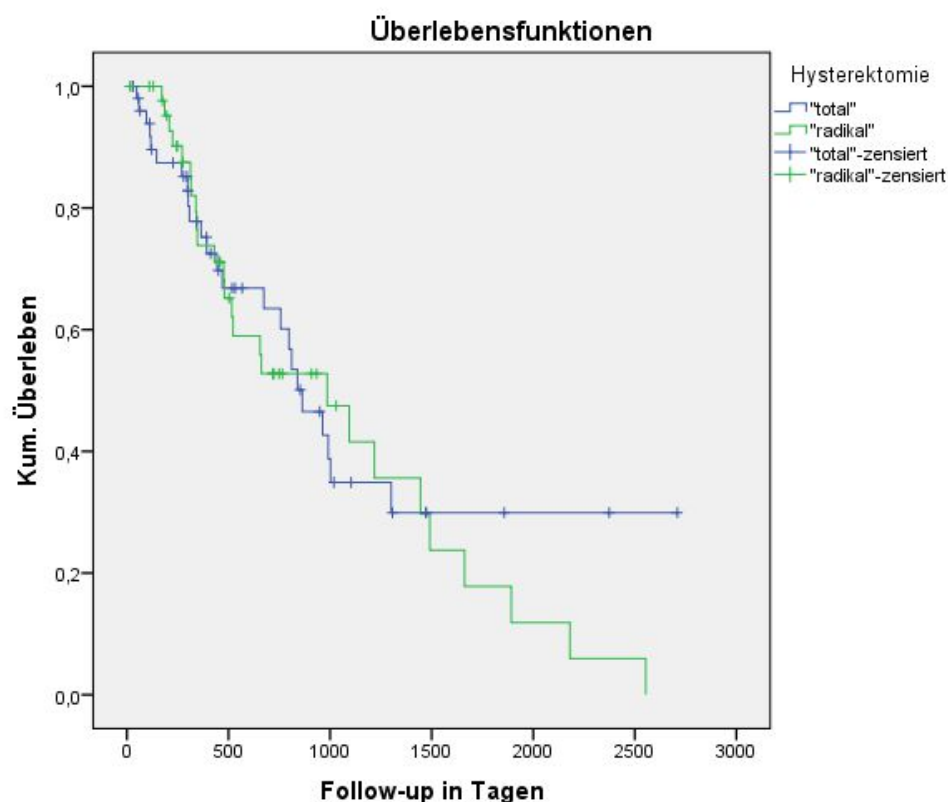


Abb. 16: Gesamtüberleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie

Tab. 22: Gesamtüberleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie

Hysterektomie	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Total	52	24	863 Tage [28,8]	665 – 1061 Tage [22,2 – 35,4]	
Radikal	45	26	986 Tage [32,9]	438 – 1534 Tage [14,6 – 51,2]	
Gesamt	97	50	863 Tage [28,8]	631 – 1095 Tage [21,1 – 36,5]	0,652

Bei 42,2% der Pat. [81/192] erfolgte eine RHE, bei 49,0% der Frauen [94/192] eine THE. Ausführlichere Informationen zur Operationsart und -technik sind der Tab. 08 zu entnehmen. Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,652. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

Abb. 16 zeigt, dass Pat. nach erfolgter RHE nicht signifikant länger leben im Vergleich zu denjenigen, bei denen eine THE durchgeführt wurde [32,9 Mo versus 28,8 Mo].

4.5.6 Progressionsfreies Überleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie

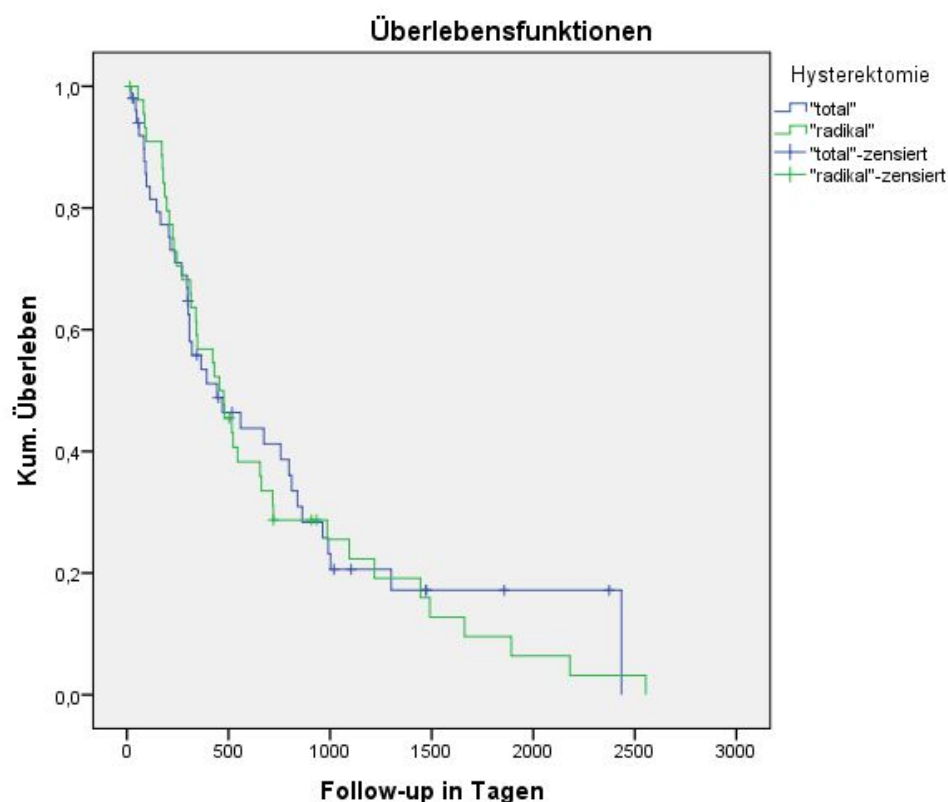


Abb. 17: Progressionsfreies Überleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie

Tab. 23: Progressionsfreies Überleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie

Hysterektomie	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Total	51	37	444 Tage [14,8]	156 – 732 Tage [5,2 – 24,4]	0,798
Radikal	45	40	455 Tage [15,2]	273 – 637 Tage [9,1 – 21,3]	
Gesamt	96	77	455 Tage [15,2]	306 – 604 Tage [10,2 – 20,2]	

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,798. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 16 leben Pat. nach einer RHE weder signifikant länger, noch treten mögliche Rezidive oder Progressen signifikant später auf im Vergleich zu denjenigen nach einer erfolgten THE [15,2 Mo versus 14,8 Mo].

4.5.7 Gesamtüberleben nach Lymphadenektomie

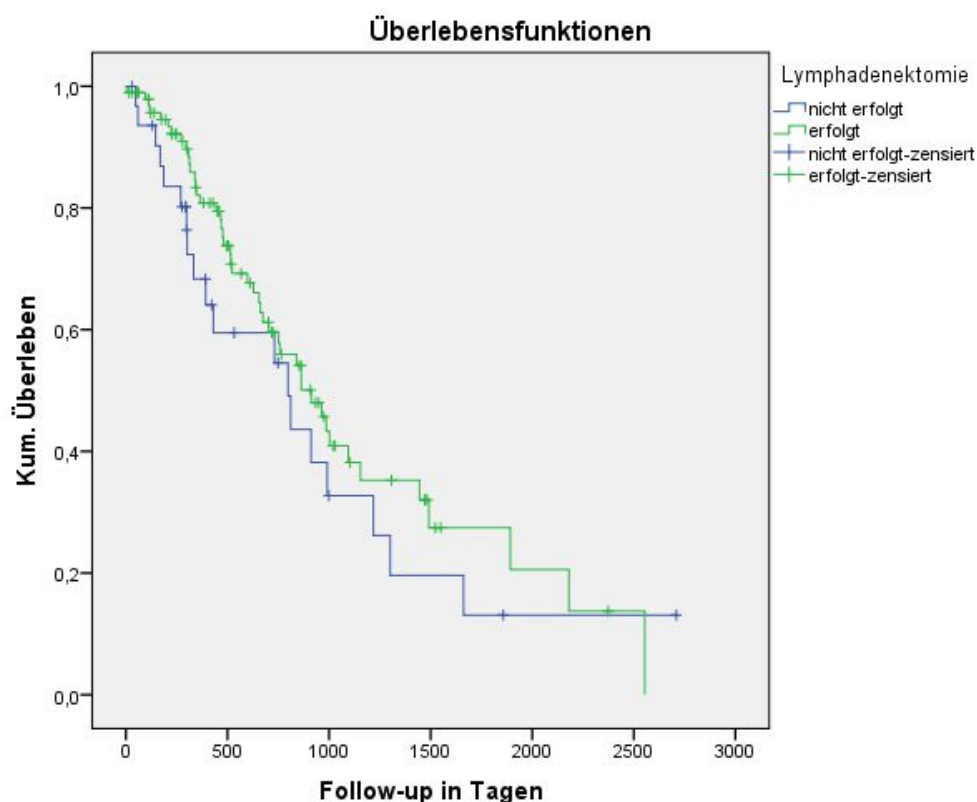


Abb. 18: Gesamtüberleben nach Lymphadenektomie

Tab. 24: Gesamtüberleben nach Lymphadenektomie

Lymphadenektomie	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	32	19	798 Tage [26,6]	307 – 1289 Tage [10,2 – 43,0]	0,294
Erfolgt	96	46	912 Tage [30,4]	686 – 1138 Tage [22,9 – 37,9]	
Gesamt	128	65	863 Tage [28,8]	677 – 1049 Tage [22,6 – 35,0]	

Bei 70,3% der Pat. [135/192] erfolgte eine pelvine und/oder paraaortale LNE. Genauere Informationen sind den Tab. 08 und 09 zu entnehmen.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,294. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

Abb. 18 zeigt, dass die Frauen, bei denen eine LNE durchgeführt wurde, möglicherweise im Trend, jedoch nicht signifikant länger leben im Vergleich zu denjenigen ohne erfolgter LNE [30,4 Mo versus 26,6 Mo].

4.5.8 Progressionsfreies Überleben nach Lymphadenektomie

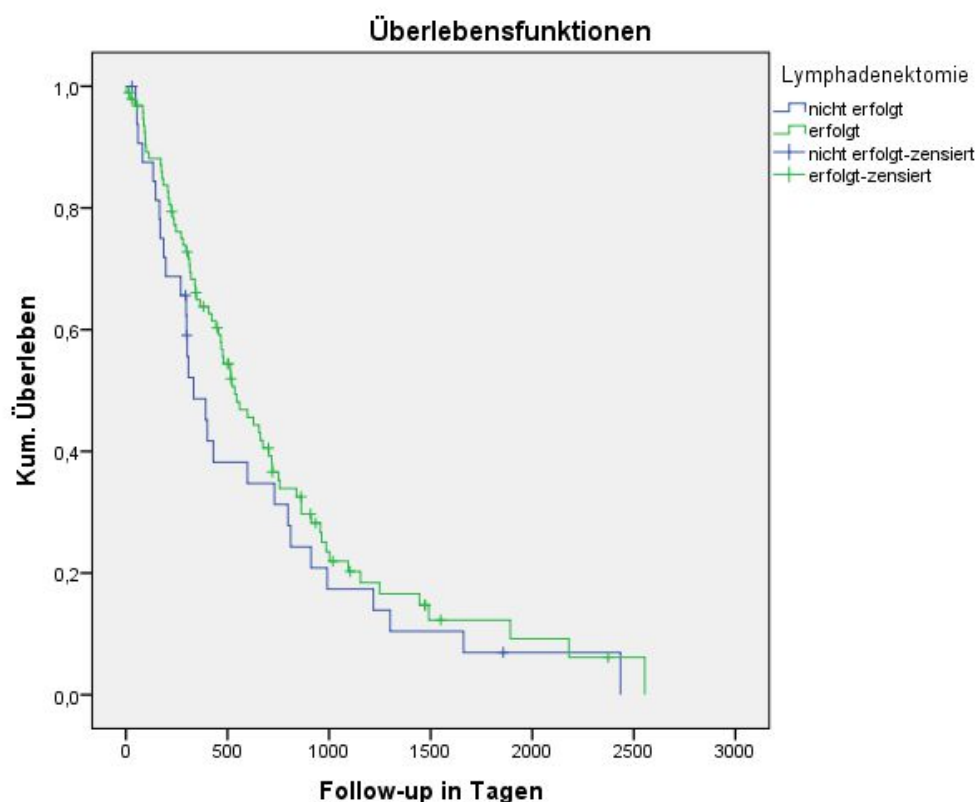


Abb. 19: Progressionsfreies Überleben nach Lymphadenektomie

Tab. 25: Progressionsfreies Überleben nach Lymphadenektomie

Lymphadenektomie	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	33	29	333 Tage [11,1]	207 – 459 Tage [6,9 – 15,3]	
Erfolgt	95	73	536 Tage [17,9]	394 – 678 Tage [13,2 – 22,6]	
Gesamt	128	102	515 Tage [17,2]	408 – 622 Tage [13,6 – 20,8]	0,237

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,237. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 18 leben Pat. nach einer durchgeführten LNE weder signifikant länger, noch treten mögliche Rezidive oder Progresse signifikant später auf [17,9 Mo versus 11,1 Mo].

Möglicherweise deutet sich jedoch ein Trend zu einem verlängerten PFS an.

4.5.9 Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie

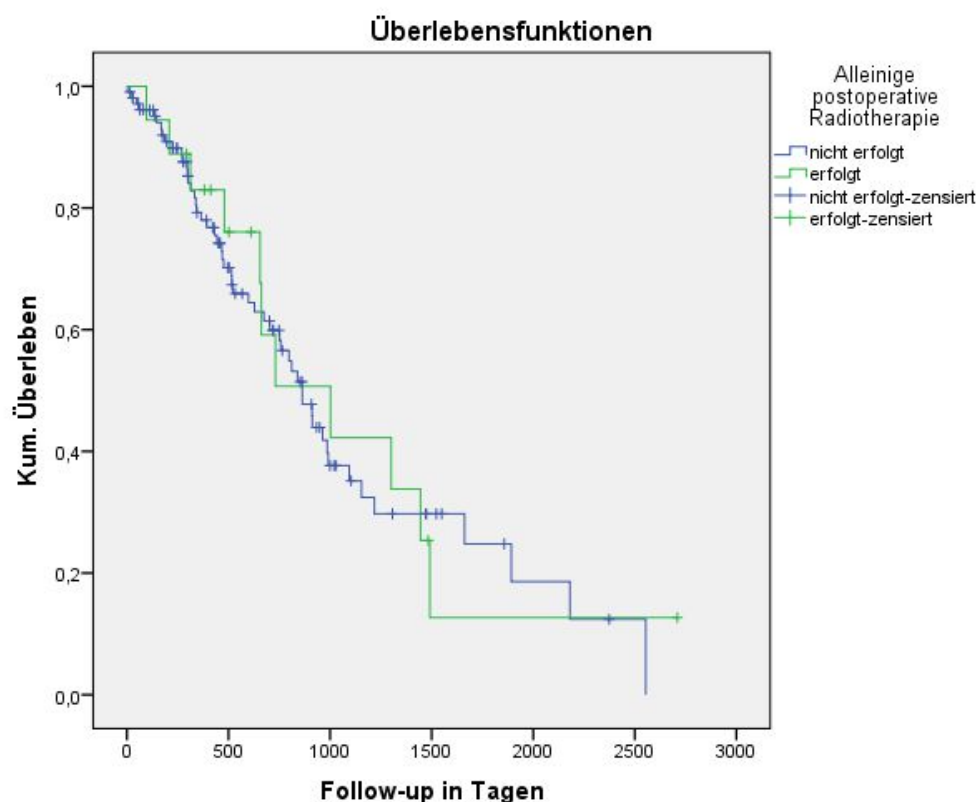


Abb. 20: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie

Tab. 26: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie

Radiotherapie	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	105	52	863 Tage [28,8]	718 – 1008 Tage [24,0 – 33,6]	0,786
Erfolgt	18	11	1002 Tage [33,4]	454 – 1550 Tage [15,1 – 51,7]	
Gesamt	123	63	863 Tage [28,8]	679 – 1047 Tage [22,7 – 34,9]	

Bei 10,4% der Pat. [20/192] erfolgte eine alleinige postoperative RT. Genauere Informationen sind der Tab. 10 zu entnehmen.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,786. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

Abb. 20 zeigt, dass eine alleinige postoperative RT keinen signifikanten positiven Einfluss auf das OS aufweist [33,4 Mo versus 28,8 Mo].

4.5.10 Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie

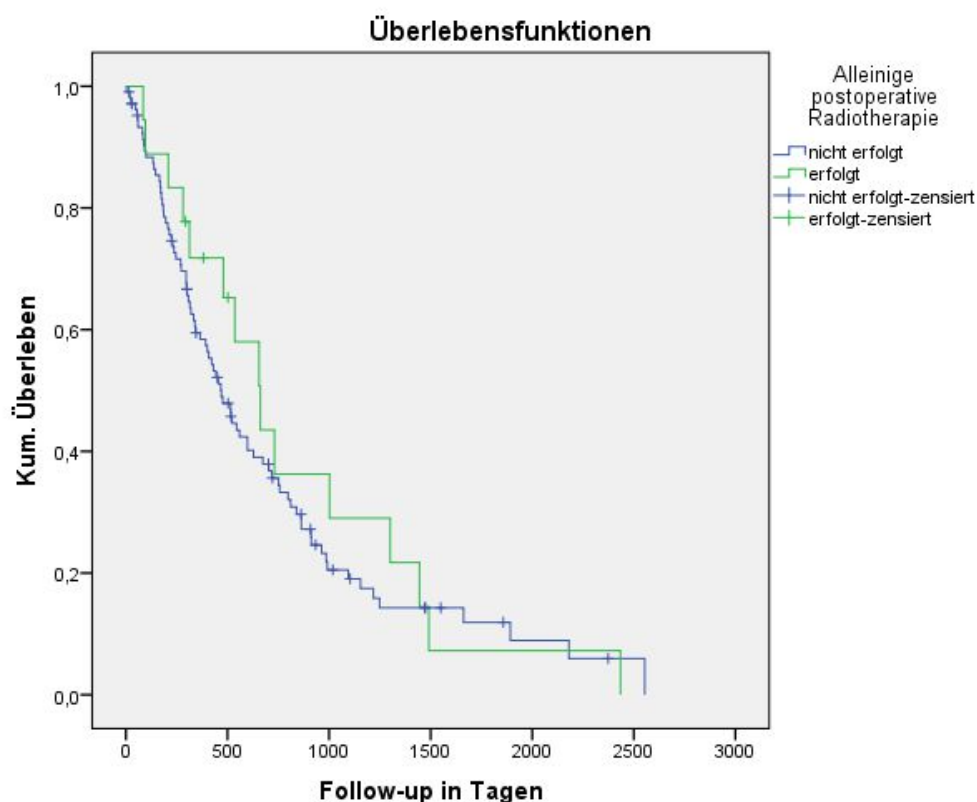


Abb. 21: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie

Tab. 27: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie

Radiotherapie	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	106	83	469 Tage [15,6]	364 – 574 Tage [12,1 – 19,1]	0,518
Erfolgt	18	15	662 Tage [22,1]	444 – 880 Tage [14,8 – 29,4]	
Gesamt	124	98	515 Tage [17,2]	410 – 620 Tage [13,7 – 20,7]	

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,518. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 20 leben Pat. nach einer alleinigen postoperativen RT weder signifikant länger, noch treten mögliche Rezidive oder Progresses signifikant später auf [22,1 Mo versus 15,6 Mo].

4.5.11 Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie

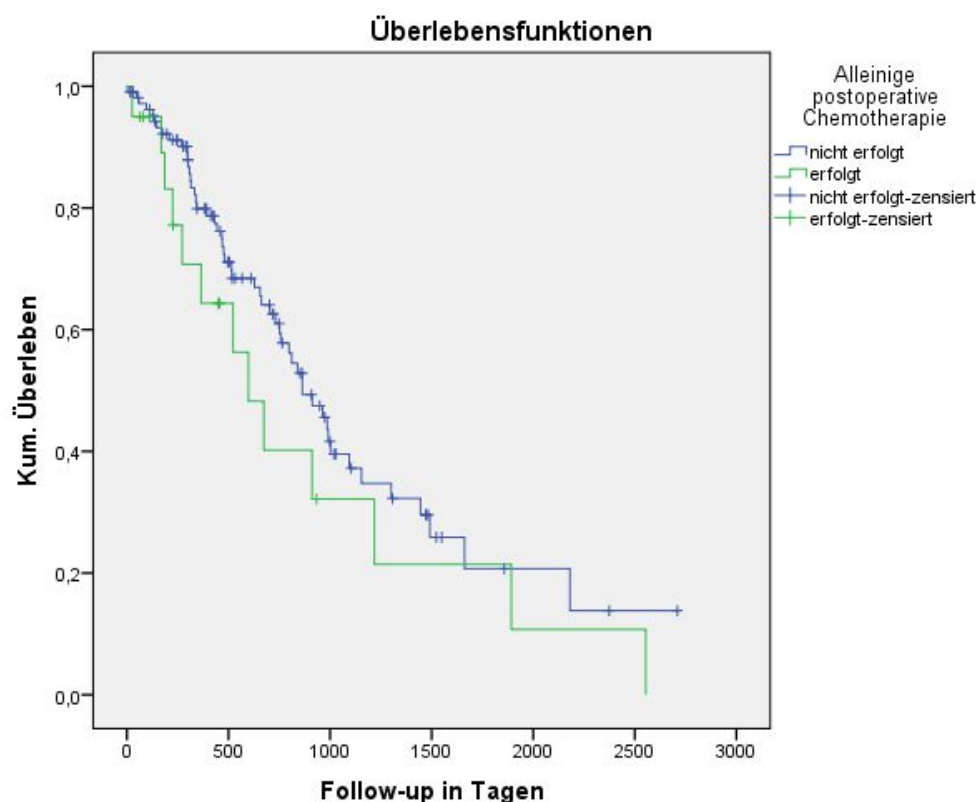


Abb. 22: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie

Tab. 28: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie

Chemotherapie	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	107	52	863 Tage [28,8]	688 – 1038 Tage [23,0 – 34,6]	0,226
Erfolgt	20	13	598 Tage [19,9]	353 – 844 Tage [11,7 – 28,1]	
Gesamt	127	65	863 Tage [28,8]	676 – 1050 Tage [22,6 – 35,0]	

Bei 13,0% der Frauen [25/192] erfolgte eine alleinige CHT. Ausführlichere Informationen sind der Tab. 10 zu entnehmen.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,226. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

Abb. 22 zeigt, dass eine alleinige postoperative CHT keinen signifikanten Einfluss auf das OS aufweist [19,9 Mo versus 28,8 Mo].

Im Trend scheint sich das OS sogar zu verkürzen.

4.5.12 Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie

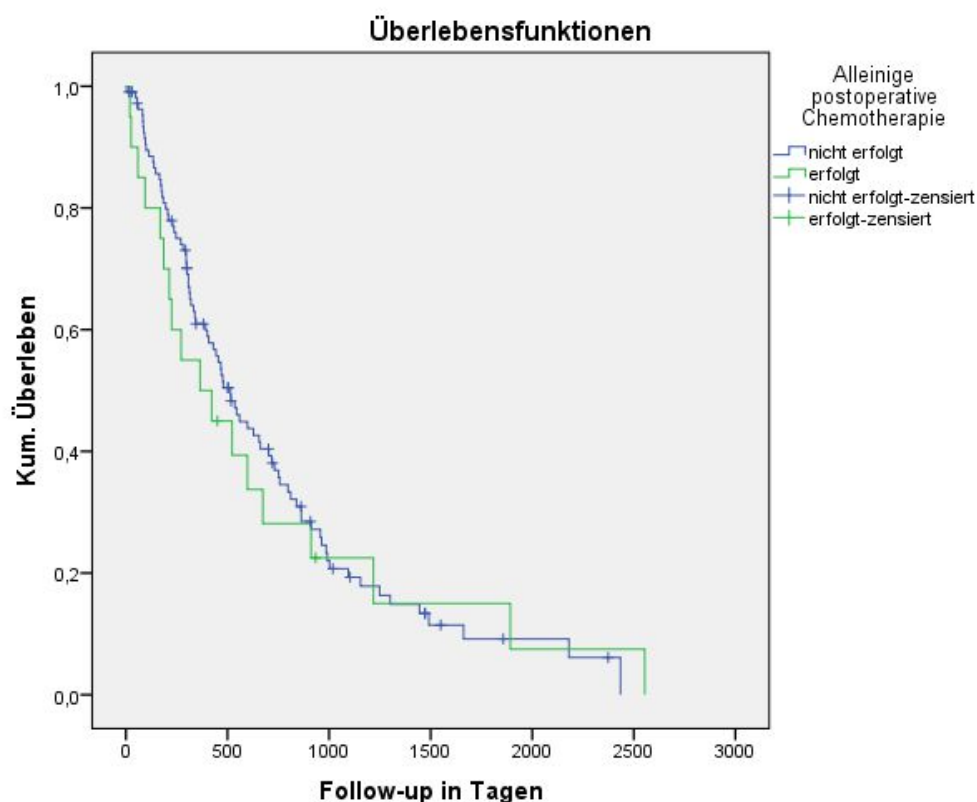


Abb. 23: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie

Tab. 29: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie

Chemotherapie	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	108	84	515 Tage [17,2]	410 – 620 Tage [13,7 – 20,7]	0,720
Erfolgt	20	18	365 Tage [12,2]	36 – 694 Tage [1,2 – 23,2]	
Gesamt	128	102	480 Tage [16,0]	378 – 582 Tage [12,6 – 19,4]	

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,720. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 22 leben Pat. nach alleiniger postoperative CHT weder signifikant länger, noch treten mögliche Rezidive oder Progression signifikant später auf [12,2 Mo versus 17,2 Mo].

Möglicherweise verkürzt eine alleinige CHT im Trend sowohl das OS als auch das PFS.

4.5.13 Gesamtüberleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie

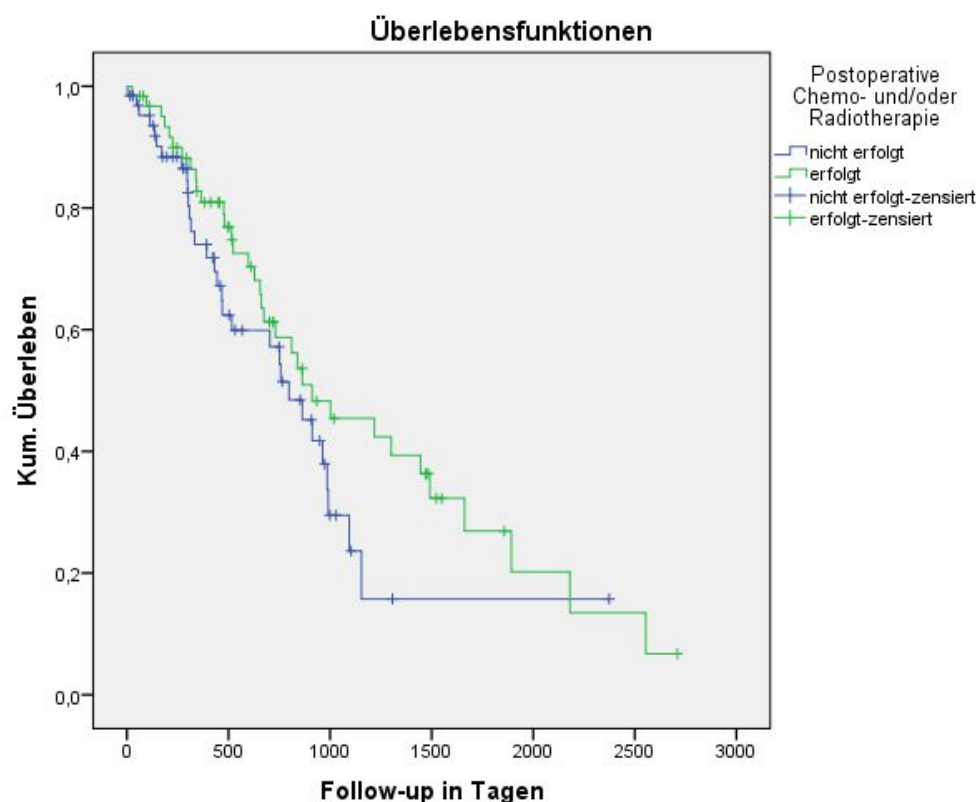


Abb. 24: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie

Tab. 30: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie

CHT und/oder RT	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	65	31	798 Tage [26,6]	593 – 1003 Tage [19,8 – 33,4]	0,147
Erfolgt	62	34	911 Tage [30,4]	475 – 1347 Tage [15,9 – 44,9]	
Gesamt	127	65	863 Tage [28,8]	676 – 1050 Tage [22,6 – 35,0]	

Bei 40,1% der Pat. [77/192] erfolgte eine postoperative Therapie [CHT und/oder RT]. Ausführlichere Informationen sind der Tab. 10 zu entnehmen.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,147. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten nicht signifikant.

Abb. 24 zeigt, dass Pat. nach einer postoperativen Therapie [CHT und/oder RT] nicht signifikant länger leben im Vergleich zu denjenigen, die keine adjuvante Therapie erhielten [30,4 Mo versus 26,6 Mo].

Im Trend deutet sich jedoch ein positiver Einfluss auf das OS an.

4.5.14 Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie

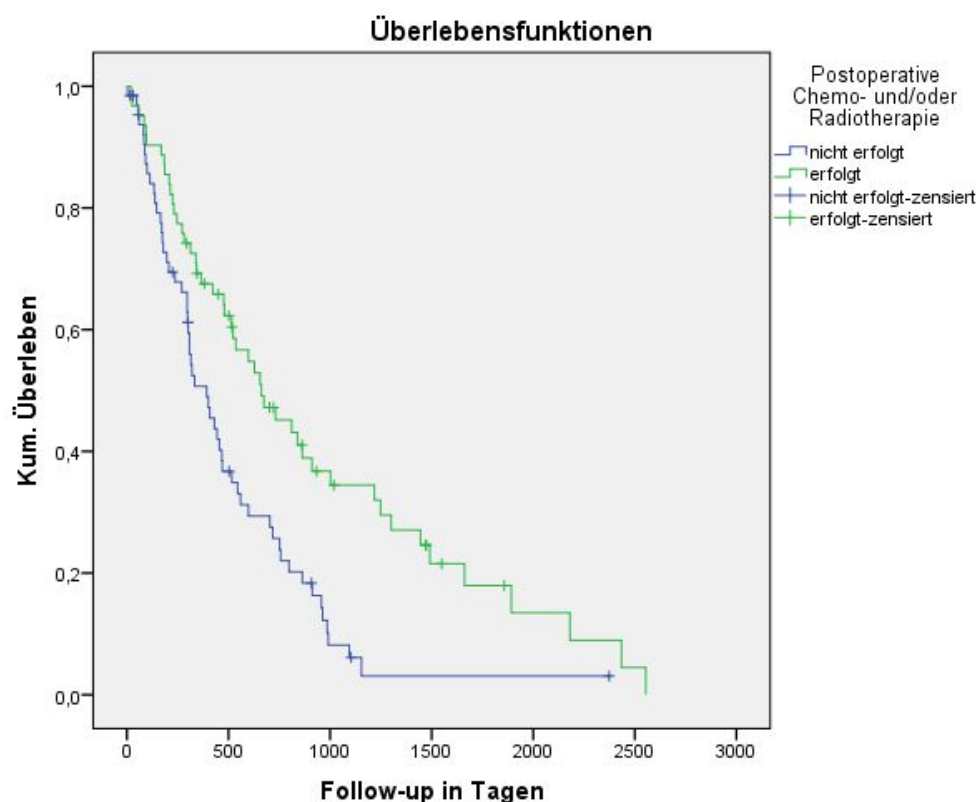


Abb. 25: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie

Tab. 31: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie

CHT und/oder RT	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	66	55	393 Tage [13,1]	267 – 519 Tage [8,9 – 17,3]	
Erfolgt	62	47	662 Tage [22,1]	399 – 925 Tage [13,3 – 30,9]	
Gesamt	128	102	480 Tage [16,0]	378 – 582 Tage [12,6 – 19,4]	0,001

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,001. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten signifikant.

Abb. 24 zeigt, dass eine postoperative Therapie [CHT und/oder RT] keinen signifikanten Einfluss auf das OS aufweist. Im Trend deutet sich jedoch bereits ein Benefit an.

In Abb. 25 ist hingegen zu erkennen, dass das PFS positiv beeinflusst wird und mögliche Rezidive oder Progression bzw. der Todeszeitpunkt signifikant später auftreten [22,1 Mo versus 13,1 Mo].

4.5.15 Gesamtüberleben nach postoperativer Chemoradiotherapie

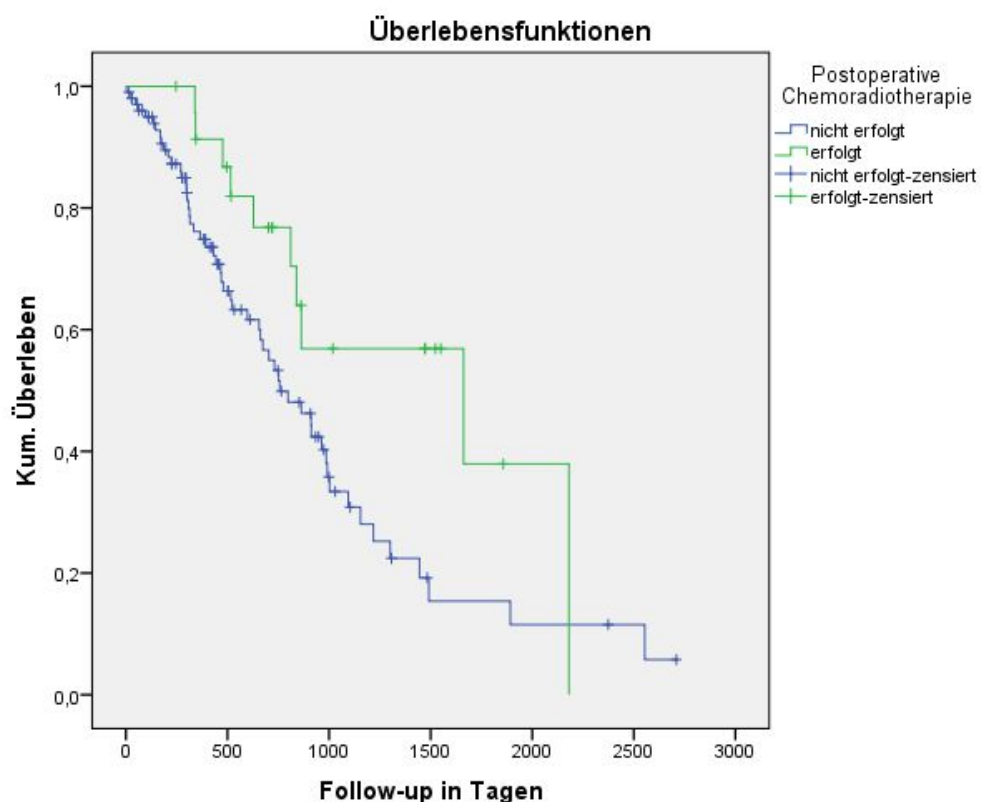


Abb. 26: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemoradiotherapie

Tab. 32: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemoradiotherapie

Chemoradiotherapie	n	n [Tod]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	102	54	757 Tage [25,2]	530 – 984 Tage [17,6 – 32,8]	
Erfolgt	24	10	1662 Tage [55,4]	222 – 3102 Tage [7,4 – 103,4]	
Gesamt	126	64	863 Tage [28,8]	676 – 1050 Tage [22,6 – 35,0]	0,028

Bei 16,7% der Pat. [32/192] erfolgte eine postoperative CHT-RT. Ausführlichere Informationen sind der Tab. 10 zu entnehmen.

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,028. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten signifikant.

Pat. nach postoperativer CHT-RT leben signifikant länger im Vergleich zu denjenigen, die keine kombinierte postoperative Therapie erhielten [55,4 Mo versus 25,2 Mo].

4.5.16 Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemoradiotherapie

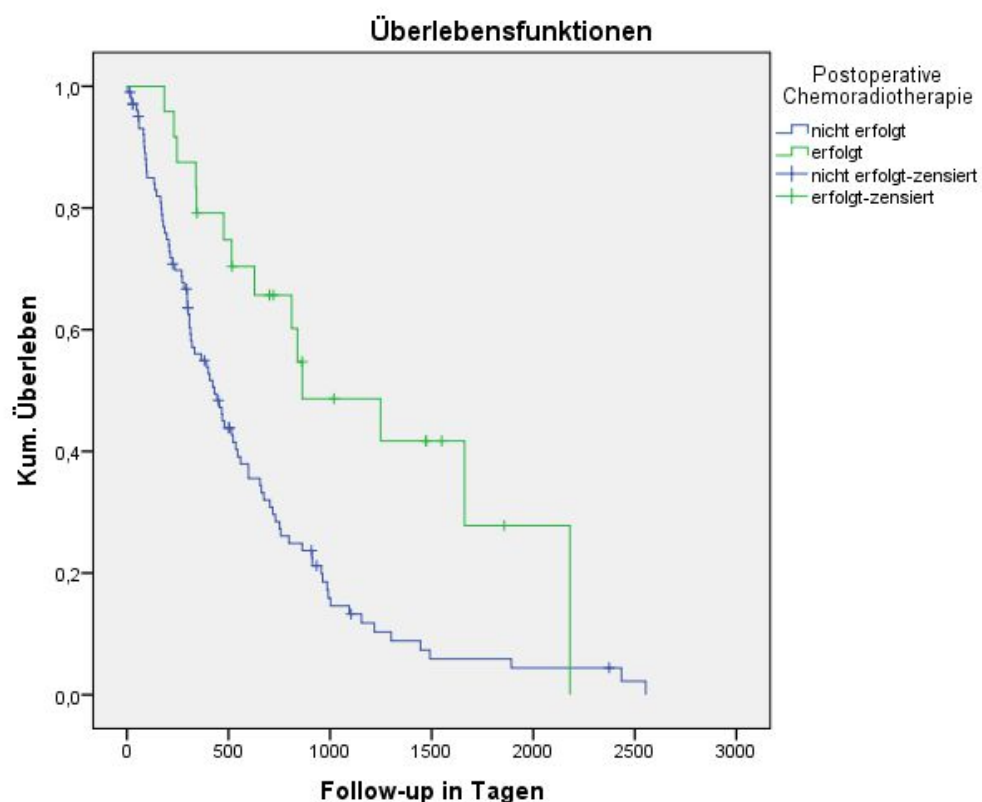


Abb. 27: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemoradiotherapie

Tab. 33: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemoradiotherapie

Chemoradiotherapie	n	n [Tod/Rezidiv/Progress]	Medianes OS [Monate]	95% – KI [Monate]	p
Nicht erfolgt	103	87	430 Tage [14,3]	307 – 553 Tage [10,2 – 18,4]	0,001
Erfolgt	24	14	863 Tage [28,8]	342 – 1384 Tage [11,4 – 46,2]	
Gesamt	127	101	480 Tage [16,0]	374 – 586 Tage [12,5 – 19,5]	

Der p-Wert des Log-rank-Tests beträgt 0,001. Zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten signifikant.

In Zusammenschau mit der Abb. 26 leben die Pat. nach einer kombinierten postoperativen CHT-RT signifikant länger und mögliche Rezidive oder Progresse treten signifikant später auf im Vergleich zu denjenigen ohne kombinierter CHT-RT [28,8 Mo versus 14,3 Mo].

5 Diskussion

In dieser Promotion wurden epidemiologische und klinische Daten zum UKS erhoben. Zusätzlich dazu wurde erstmals in der BRD der Einfluss adjuvanter Therapien auf das PFS und das OS anhand einer großen Fallzahl bestimmt und ausgewertet. Im Folgenden werden die eigenen Resultate mit denen der aktuellen Literatur verglichen.

5.1 Patientinnenprofil vor Behandlungsbeginn

5.1.1 Altersverteilung, Nebendiagnosen und Symptomatik

Altersverteilung: Das mittlere und mediane Alter der Frauen lagen nach Auswertung der Daten bei 63,8 bzw. bei 65,0 Jahren. In anderen Untersuchungen beträgt das mediane Alter 62 (46), 67 (26), 68,1 (92) bzw. 70 Jahre (4). Die in der Promotion bestimmte Altersverteilung wird somit durch die Literatur bestätigt. Laut dem Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse leben ältere Pat. [≥ 70 Jahre] im Vergleich zu jüngeren Pat. [< 70 Jahre] signifikant kürzer [$p = 0,003$]. Mögliche Rezidive bzw. Progression treten zudem signifikant später auf [$p = 0,004$]. Diverse Studien berichten ebenfalls, dass ein höheres Alter zu den negativen Prognosefaktoren zählt (2, 12, 30, 46, 105). Bereits bestehende Vorerkrankungen sowie ein geringerer Performance Status in Kombination mit einer weniger aggressiven Therapie mögen Einfluss auf dieses Ergebnis haben (46). Die eigenen Untersuchungsergebnisse zeigten außerdem, dass etwa 14% der Pat. [27/192] mit einem UKS zum Zeitpunkt der ED in der Prämenopause und 86% der Frauen [165/192] in der PMP waren. Die Verteilung des PMP-Status entspricht weitgehend den Beobachtungen anderer Publikationen (9, 32).

Nebendiagnosen: Zu den häufig genannten Begleiterkrankungen zählten ein arterieller Hypertonus und Adipositas. Dies entspricht den Resultaten der Literaturrecherche (9, 32, 43, 45, 46). In 13,0% der Fälle [25/192] waren die Frauen an einem Diabetes mellitus erkrankt. Diese Beobachtung stimmt weitgehend mit den Angaben von 12,6% (45) bzw. 15,9% (32) bzw. 18% (9) in der Literatur überein. Da das mediane Erkrankungsalter im siebten Lebensjahrzehnt liegt (46), sind die erfassten Nebendiagnosen für dieses Alter nicht ungewöhnlich. Ob sie tatsächlich einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben, kann zum jetzigen Zeitpunkt lediglich vermutet werden.

Insgesamt hatten 2,6% der Pat. [5/192] den eigenen Daten zufolge in der Vorgeschichte anamnestisch Tamoxifen eingenommen. Aufgrund fehlender Informationen liegt die tatsächliche Zahl vermutlich etwas höher. Laut der Literatur ist das Risiko für die Entstehung

eines EK um das 2-7-fache erhöht nach erfolgter Tamoxifeneinnahme (46). Etwa 6% der UKS sind demnach tamoxifenassoziiert (64). Unabhängig davon weisen tamoxifenabhängige und tamoxifenunabhängige UKS im Bezug auf das OS vergleichbare Ergebnisse auf (64). Von Beginn der Tamoxifentherapie bis zum Auftreten der UKS vergehen einer Publikation zufolge 9 [7-20] Jahre (48).

Symptomatik: Der Anteil an tatsächlich vorgelegenen Symptomen war zum Zeitpunkt der Befragung mit hoher Wahrscheinlichkeit größer als den Unterlagen zu entnehmen war. Der eigenen Promotion zufolge zählten insbesondere Blutungen und Unterbauchschmerzen in der PMP zu den Primärsymptomen der UKS. Sie sind unspezifisch und lassen generell an einen malignen pelvinen Prozess denken (13). Aufgrund des schnellen Tumorwachstums können Unterbauchschmerzen z. B. durch eine begleitende Zervixdilatation verursacht werden (52). Die Beobachtung, dass Blutungen in Kombination mit Unterbauchschmerzen in der PMP malignomsuspekt sind, stimmt sowohl mit denen dieser Promotion als auch mit den Aussagen anderer Autoren überein (9, 10, 32). Aufgrund dessen ist die klinische Diagnosestellung grundsätzlich erschwert. Ein Teil der UKS wird daher in fortgeschrittenen Tumorstadien entdeckt, häufig erst aufgrund sekundärer Symptome wie z. B. Dyspnoe (13).

5.1.2 Vergleich der Anteile vorkommender Symptome mit der Literatur

Tab. 34 zeigt die Häufigkeiten der Symptome aus unterschiedlichen Studien nochmals im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen. In 36,5% der eigenen Fälle [70/192] waren die Pat. entweder asymptomatisch oder die Erstsymptomatik wurde nicht erfasst bzw. nicht mit der Beratungsanfrage versendet. Aufgrund dessen beziehen sich die Prozentangaben auf eine Gesamtanzahl von 122 Fällen.

Tab. 34: Vergleich der Anteile vorkommender Symptome

Symptomatik	Eigene Ergebnisse n=122	Callister et al. 2004 (9) n=300	Zwahlen et al. 2016 (107) n=124	Wallwiener et al. 2016 (101) n=18
Blutungen	106 86,9%	245 81,7%	102 82,3%	15 83,3%
Schmerzen	15 12,3%	40 13,3%	18 14,5%	7 38,9%
Vaginaler Ausfluss	6 4,9%	31 10,3%	- -	- -

5.2 Präoperative Diagnostik

5.2.1 Körperliche Untersuchung und Bildgebende Diagnostik

Körperliche Untersuchung: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass 58,8% der Inspektionsbefunde [30/51] und 57,5% der Palpationsbefunde [42/73] als „auffällig“ deklariert wurden. In einer Publikation wird beschrieben, dass bei der körperlichen Untersuchung bei bis zu 95% der Frauen ein vergrößerter Uterus zu tasten war und sich zudem in der Hälfte der Fälle eine Protrusion von polypoidem Tumorgewebe im Zervikalkanal zeigte (46).

Das UKS hatte in der eigenen Studie zum Zeitpunkt der ED im Mittel einen Durchmesser von 6 cm. Teo et al. 2008 zufolge liegt der mittlere Tumordurchmesser bei 8,5 cm (94). Aufgrund des schnellen Wachstums und seiner Größe kann ein Teil der UKS allein mithilfe der gynäkologischen Untersuchung ertastet werden. Palpation und Inspektion stellen daher wichtige Schritte in der Primärdiagnostik dar.

Bildgebende Diagnostik: Sowohl die Leitlinien der NCCN (69) als auch die der DGGG (13) empfehlen präoperativ eine MRT oder CT durchzuführen (32). Laut einer Publikation aus der Radiologie kann die Wahrscheinlichkeit, die richtige Diagnose bei tatsächlich vorliegendem UKS zu stellen, mithilfe gezielter Messungen in der MRT erhöht werden (28). Eine andere Quelle besagt, dass die feingewebliche Untersuchung in Kombination mit der Bildgebung bei 93,5% der Studienteilnehmerinnen ein UKS bzw. ein Malignom darstellen konnte (84). Zusammenfassend unterstützt die Bildgebung insbesondere die eigentliche Diagnosestellung und dient gleichzeitig der Ausbreitungsdiagnostik.

Die eigenen Daten zeigten insgesamt deutlich seltener Auffälligkeiten in der Bildgebung. Dementsprechend präsentierten sich in etwa Dreiviertel der Fälle malignitätsverdächtige Befunde in der MRT [14/19; 73,7%] und in der CT [82/110; 74,5%]. Die Röntgenaufnahmen hingegen zeigten in 58,3% der Fälle [7/12] keinen Anhalt auf Malignität, obwohl bei allen zwölf Pat. bildgebend [CT, MRT] bereits Lungenmetastasen vorlagen. Die Befunde der Sonografie waren in 76,3% der Fälle [74/97] suspekt. Unterschiedliche Publikationen sprechen davon, dass das sonografische Bild eines UKS hochgradig auffällig sein kann (8, 20, 57, 94). Aufgrund dessen zählt die Sonografie zur essentiellen Primärdiagnostik (13).

5.2.2 Tumormarker und Abrasio

Tumormarker: In Ergänzung zu bildgebenden Verfahren kann die Bestimmung des Serummarkers CA12-5 erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit einer bereits bestehenden extrauterinen Ausbreitung besser zu evaluieren (42). Der präoperative CA12-5 Wert hat eine Sensitivität von 52,3% und eine Spezifität von 50,5% mit einem Cut-Off-Wert von $\geq 27,5$ U/ml (52). Eine andere Publikation setzte den Cut-Off-Wert bei 30 U/ml (42). Die eigenen Resultate zeigten, dass bei 13,5% der Pat. [26/192] präoperativ der CA12-5 Wert bestimmt wurde und dieser in der Hälfte der Fälle [13/26; 50%] über dem Cut-Off-Wert von $\geq 27,5$ U/ml lag. Laut einer anderen Publikation waren ebenfalls etwa die Hälfte der CA12-5 Werte erhöht (41). Thomakos et al. 2013 zufolge ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Tumormarker und Prognose (95). Im Widerspruch hierzu steht eine Studie, in der erhöhte CA12-5-Serumwerte mit einem signifikant kürzeren PFS verbunden waren (36). Die Resultate der Studie beziehen sich nur auf die FIGO-Stadien III und IV.

Zudem zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe des CA12-5 Wertes und dem Ansprechen einer CHT (77, 95).

In Gesamtschau der Resultate kann der Tumormarker am ehesten als Hinweiszeichen eines primär fortgeschrittenen Prozesses gewertet und zur Verlaufskontrolle verwendet werden (41, 42, 95).

Abrasio: Eine HSK mit fraktionierter Abrasio und/oder PE zählen – insbesondere bei PMB – zur essentiellen Diagnostik (32). Eine fraktionierte Abrasio kann leicht zu Fehldiagnosen führen. Eine mögliche Begründung ist, dass lediglich eine Komponente bei zu kleiner PE oder eines nur kleinen sarkomatösen oder karzinomatösen Tumoranteils feingeweblich dargestellt wurde. Vor allem Frühstadien von UKS können leicht mit einem EK verwechselt werden. Dies spiegelt sich in den eigenen Ergebnissen wider. In 65,0% der Fälle [102/157] wurde primär die korrekte Diagnose eines UKS gestellt. Der Anteil an histopathologischen Fehldiagnosen lag somit bei 35,0% [55/157]. Die häufigste Fehldiagnose stellte das EK dar [36/157; 22,9%]. Die OP-Indikation änderte sich dadurch nicht. Bei einem großen und schnell wachsenden, den Uterus auftreibenden EK sollte differentialdiagnostisch generell ein UKS in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Pat. um das siebte Lebensjahrzehnt.

Liegt histologisch nur eine kleine epitheliale Komponente vor, so kann die feingewebliche Untersuchung leicht ein reines homo- oder heterologes Sarkom ergeben. Dies ist vor allem möglich, wenn ein sogenanntes sarcomatous overgrowth vorliegt (16). An diese Konstellation

muss gedacht werden, wenn ein RMS – aufgrund der Häufigkeit im Kindesalter – diagnostiziert wurde (22). Bei der Kontrolle erweisen sich diese Fälle häufig sekundär als UKS. In dieser Arbeit wurden drei UKS [3/157; 1,9%] primär als RMS fehldiagnostiziert. Auffällige klinische Verläufe sowie Fernmetastasen führen häufig erst nachträglich zur richtigen Diagnose eines UKS (13). Zur Minimierung solcher Fehlerquellen sollte ein pathologisches Referenzzentrum kontaktiert werden.

Makroskopie: In 73,7% der Fälle [14/19] wurde die Uteruskonsistenz intraoperativ als „weich“ beschrieben. Die Literatur beschreibt das makroskopische Erscheinungsbild als zerfallend weich (52).

5.3 Operative Therapie

Bei 35% der Pat. liegt zum Zeitpunkt der ED bereits ein uterusüberschreitendes Wachstum vor (25). Ein möglicher Benefit einer neoadjuvanten Therapie bei Pat. im fortgeschrittenen Stadium [FIGO IV] wurde in einer Studie untersucht (63). Danach konnte im Stadium FIGO IV kein statistisch signifikanter Unterschied im OS festgestellt werden (63).

In der DKSM-Beratungsdatei gab es keine Pat. mit einem UKS, bei denen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.

5.3.1 Hysterektomie und Lymphadenektomie

Hysterektomie: Der Leitlinie der DGGG [2015] zufolge wird für das UKS in Frühstadien eine komplette Tumorsektion [ohne Morcellement] mit BSO und pelviner und paraaortaler LNE empfohlen (13). In der Praxis wird bei einem UKS entgegen der Empfehlungen der NCCN (69) häufig eine RHE in Erwartung eines Überlebensvorteils durchgeführt. Die Unterlagen des DKSM bestätigen diese Beobachtung [RHE: 81/179; 45,3%]. Möglicherweise ist der tatsächliche Anteil dieser Operationsart größer, da die Angaben der OP-Berichte in dieser Hinsicht häufig unvollständig oder ungenau gehalten waren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Annahme getroffen, dass eine RHE durchgeführt wurde, sobald in den Pathologieberichten eine Parametranresektion beschrieben wurde. Blieb die Breite der entnommenen parametranen Manschette unerwähnt, konnte in einigen Fällen eine eindeutige Zuordnung zu „radikal“ und „total“ nicht erfolgen.

Liegt ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor, wird in den NCCN-Guidelines (69), im GCIG Consensus (5) und in den deutschen Leitlinien (13) eine max. Zytoreduktion empfohlen. In diesem Zusammenhang betonen die NCCN-Guidelines, dass eine intraoperative

Uterusverletzung unbedingt vermieden werden sollte (69). Eine Laparotomie ist vor allem Pat. vorbehalten, bei denen sich präoperativ ein vergrößerter Uterus oder bildgebend bereits ein metastasierter Zustand zeigte (69). Inwiefern eine RHE bei fortgeschrittenen Stadien einen Überlebensvorteil erbringt, konnte durch die eigenen Erhebungen nicht hinreichend geklärt werden und erfordert weitere Nachforschungen. Laut Ebina et al. 2013 ist eine RHE insbesondere den Pat. vorbehalten, die eine offensichtliche zervikale Stromainvasion aufwiesen (17). Insgesamt existiert jedoch nur wenig Vergleichsliteratur, die den Nutzen einer RHE bzw. THE auf das OS untersucht haben. Eine japanische Studie spricht von einem signifikant verbesserten OS nach erfolgter RHE (53). In die Berechnungen wurden neben dem UKS auch andere uterine Sarkome [LMS, ESS] aufgenommen (53). Der Anteil an UKS in der genannten Studie lag bei nur 47,4% [46/97]. Wie hoch der Anteil an Frühstadien war, kann der Studie nicht entnommen werden. Diese Angaben sind daher mit Bezug auf die operativen Verfahren bei einem UKS mit Vorsicht zu interpretieren.

Wird die Häufigkeit durchgeführter RHE und THE anderer Publikationen im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Promotion betrachtet [siehe Tab. 35], so fällt auf, dass eine RHE in der Literatur deutlich seltener durchgeführt wurde. Dies lässt sich möglicherweise aufgrund der oben genannten Bias erklären.

Lymphadenektomie: Bislang existieren kaum signifikante Daten, die eine nötige Anzahl der zu entfernenden LN für einen prognostischen Benefit nennen. Laut Nemani et al. 2008 führt eine LNE in den Stadien I-III zu einem verbesserten OS (70). Die durchschnittlich entfernte Anzahl von zwölf entfernten LN stellte sich jedoch nicht als statistisch signifikanter Trennwert heraus (70).

Eine retrospektive Studie beschreibt hingegen einen signifikanten Vorteil im medianen PFS bzw. OS bei einer Gesamtzahl von 11,5 entfernten LN (93). In der genannten Publikation handelte es sich vorwiegend um Afroamerikanerinnen [41/47; 87,2%] mit UKS in Frühstadien [FIGO I und II] (93). Da dunkelhäutige Frauen signifikant häufiger an UKS erkranken (19), stellt sich insbesondere bei Publikationen, die einen hohen Anteil an dunkelhäutigen Frauen eingeschlossen hatten, die Frage der Übertragbarkeit auf die europäische Bevölkerung.

Eine andere Studie mit einer Gesamtzahl von 5614 Teilnehmerinnen [FIGO I] beschreibt einen positiven Einfluss auf das OS bis zu einer Gesamtanzahl von 15-20 LN (86). Alle Fälle mit primärem LN-Befall oder Fernmetastasen wurden zuvor aus der Analyse ausgeschlossen. Wie hoch die nötige Anzahl der zu entfernenden LN in höheren FIGO-Stadien für einen Benefit

sein müsste, bleibt somit weiterhin ungeklärt. Der therapeutische Nutzen einer generellen systematischen pelvinen und paraaortalen LNE ist demzufolge zumindest fragwürdig. Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis einer weiteren Studie, die ebenfalls keinen Effekt auf das OS nach erfolgter LNE nachweisen konnte (98).

In Gesamtschau der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur existieren keine Daten, die den Nutzen einer LNE zweifelsfrei widerlegen. Weder das Unterlassen noch die Durchführung einer LNE können gegenwärtig als fehlerhaft angesehen werden. Die LNE dient somit am ehesten einer Prognoseabschätzung bzw. der genauen Festlegung des Stadiums (99).

5.3.2 Vergleich der Anteile operativ durchgeführter Maßnahmen mit der Literatur

Tab. 35: Vergleich der Anteile operativ durchgeführter Maßnahmen

Operative Kriterien	Eigene Ergebnisse n=192	Callister et al. 2004 (9) n=300	Garg et al. 2010 (26) n=2759	Tanner et al. 2011 (92) n=44	Wallwiener et al. 2016 (101) n=18
Radikale Hysterektomie	81 42,2%	5 1,7%	- -	5 11,4%	- -
Totale Hysterektomie	94 49,0%	247 82,3%	- -	31 70,5%	16 88,9%
Suprazervikale Hysterektomie	4 2,1%	10 3,3%	- -	1 2,3%	- -
Bilaterale Adnexektomie	177 92,2%	- -	2651 96,1%	44 100%	17 94,4%
Lymphadenektomie	135 70,3%	124 41,3%	1729 62,7%	25 56,8%	15 83,3%

5.4 Postoperative Therapie

In die eigenen Berechnungen zur Überlebenswahrscheinlichkeit wurden sowohl Pat. mit postoperativem R0-Status als auch Pat. mit einem R1-Status einbezogen. Es erfolgte keine primäre Unterscheidung in jüngere und ältere Pat. bzw. Früh- oder Spätstadien, da die Aussagekraft möglicher Schlussfolgerungen bei der zu geringen Anzahl pro Gruppe zu stark abgenommen hätte. Dies hat zur Folge, dass die nachstehenden Ergebnisse zur postoperativen Therapie für den Einzelfall vorrangig eine Orientierung darstellen.

5.4.1 Chemotherapie und Radiotherapie

Chemotherapie: Die Analyse der National Cancer Database mit 10609 Pat. (81) zeigte ebenso wie eine andere Publikation (105) einen Überlebensvorteil nach alleiniger CHT sowie nach kombinierter CHT-RT. Die Leitlinien der NCCN empfehlen eine CHT mit oder ohne ERT bzw. VBT (69). Dabei handelt es sich um eine konsens- und nicht um eine evidenzbasierte Empfehlung.

Die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin soll bei gleicher Wirksamkeit eine deutlich geringere Toxizität aufweisen als die Kombination aus Ifosfamid und Cisplatin (59). Das UKS ist nach neueren Erkenntnissen ein vom EM ausgehendes, hochmalignes und sarkomatös entartetes EK (10, 30, 65). Aufgrund positiver Resultate, die in verschiedenen Studien zum high-risk EK erzielt wurden (38, 68), besteht die Annahme, dass die CHT-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin auch bei einem UKS als wirksam gilt. Bei 74,1% der Pat. [43/58] der eigenen Promotion, die eine CHT erhielten, wurde ebenfalls die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin und bei 6,9% [4/58] die Kombination aus Ifosfamid und Cisplatin verwendet. Insbesondere die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin soll effektiv und verhältnismäßig verträglich sein (54, 74).

Ältere Pat. mit mehreren Komorbiditäten erhielten einigen Publikationen zufolge seltener eine CHT (27, 81) bzw. eine RT (61) als jüngere Pat. Nach Garg et al. 2014 waren alle in die Analyse eingeschlossenen Pat. ≥ 65 Jahre alt, der Anteil an durchgeführten CHT betrug hier nur 15 – 18% (27, 81). Es konnte kein Überlebensvorteil nach alleiniger CHT in der untersuchten Population nachgewiesen werden (27).

Rauh-Hain et al. 2015 beschreibt hingegen einen positiven Einfluss auf das OS (81). Den Resultaten dieser Promotion zufolge scheint eine alleinige CHT sogar einen negativen Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Progresses bzw. bis zum Tod zu haben. Möglicherweise liegt dies darin begründet, dass in zahlreichen Fällen zu wenige CHT-Zyklen verabreicht worden sind, um einen messbaren Effekt zu erzielen. Zu dieser Schlussfolgerung kam auch eine Studie (102). In 53,5% der Fälle [23/43] der eigenen Untersuchungsgruppe erfolgte die Kombinations-CHT aus Carboplatin und Paclitaxel überwiegend mit sechs Zyklen. Eine optimale Anzahl an nötigen CHT-Zyklen kann nicht genannt werden.

In den Beratungen des DKSM muss die Pat. bzw. der/die anfragende Arzt/Ärztin, sollte er oder sie auf einer Behandlungsmethode bestehen, zweifelsfrei über den möglicherweise fehlenden therapeutischen Nutzen sowie entstehende Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Zusammenfassend kann eine alleinige CHT gegenwärtig nicht als Standard definiert werden.

Radiotherapie: Zahlreiche Publikationen zeigten ein verbessertes OS nach einer alleinigen RT (7, 29, 40, 55, 56, 61). Brooks et al. 2004 bezieht die Resultate auf die FIGO-Stadien II bis IV (7), Gerszten et al. 1998 auf die FIGO-Stadien I und II (29).

Die umfangreiche Überlebenszeitanalyse nach Hosh et al. 2016 spricht ebenfalls von einem Benefit im OS nach erfolgter RT (40). Davon ausgenommen waren Pat. mit einem lokalen Tumorstadium (40). Zudem wurden in die Studie sowohl Pat. mit einem UKS als auch mit einem LMS, ESS, AS oder einem UUS eingeschlossen (40).

Larson et al. 1990 zeigte eine verringerte Lokalrezidivrate und ein verbessertes OS im FIGO-Stadium I nach kombinierter ERT und VBT (55). Le et al. 2001 beschrieb insbesondere bei Pat. mit „histologischen Risikofaktoren“ einen Benefit im OS nach erfolgter RT (56). Zu diesen Risikofaktoren zählten eine tiefe Infiltration in das MM, ein ausgeprägter pelviner Tumorbefall sowie eine high-grade karzinomatöse Tumorkomponente (56).

Auch die Ergebnisse von Manzerova et al. 2016 müssen kritisch betrachtet werden (61). Laut der Studie erhielten jüngere Pat. häufiger eine adjuvante RT als ältere Pat. (61).

Andere Untersuchungen konnten hingegen keinen Überlebensvorteil nach alleiniger RT nachweisen (5, 60, 70, 81). Mithilfe des log-rank Tests sowie der Überlebenszeitanalyse nach dem Kaplan-Meier-Modell war auch nach den eigenen Daten kein Benefit erkennbar. Die gesonderte Unterscheidung der RT-Schemata ist aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Arbeit nicht erfolgt. Der fehlende Benefit bezüglich des OS einer alleinigen RT kann mitunter dadurch begründet werden, dass die Lokalisationen der ersten Rezidive und Progresses überwiegend extrapelvin vorkommen (46). Dies bestätigt auch eine Publikation, in der nach alleiniger RT deutlich mehr Metastasen außerhalb des kleinen Beckens beobachtet wurden (60). Die hohe Rate an Fernmetastasen weist somit bereits auf die Vorteile einer systemischen Therapie hin (9, 31). Als logische Konsequenz hat die ERT bzw. VBT im günstigsten Fall einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate bzw. auf die lokale Tumorkontrolle (9, 31, 35, 61, 82). Insbesondere bei zervikalem Stromabefall ist eine VBT zur Senkung lokaler Rezidive in Erwägung zu ziehen (35). Den Resultaten von Nout et al. 2009 zufolge kann von einer lokalen Wirksamkeit einer VBT in Analogie zu den EK ausgegangen werden (73). Das Ergebnis einer aktuellen Publikation zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil, wenn eine VBT mit einer ERT kombiniert wurde (90). Eine weitere Studie beschreibt, dass die ERT die Lokalrezidivrate im kleinen Becken in allen FIGO Stadien signifikant reduzieren kann und möglicherweise einen prognostischen Benefit für das OS und das PFS aufweist (34).

In der Literatur herrscht somit Uneinigkeit über die Form und den Benefit einer RT. Diese Tatsache wird auch durch zwei aufwendige Studien bestätigt: Zum einen durch die retrospektive SEER-Analyse (104) und zum anderen durch die randomisierte EORTC 55874 Studie (82). Beide Analysen, die den Nutzen einer RT im FIGO Stadium I und II untersucht haben, kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die randomisierte EORTC-Studie zeigte, dass unter einer adjuvanten RT das lokale Tumorgeschehen signifikant verbessert werden konnte, ohne jedoch einen Einfluss auf das OS bzw. das PFS zu haben (82). Nach den Daten der SEER-Analyse konnte das OS in den FIGO Stadien I und II durch eine adjuvante RT signifikant verbessert werden (104).

Zusammenfassend kann eine alleinige RT gegenwärtig nicht als Standard definiert werden.

5.4.2 Chemoradiotherapie und Hormontherapie

Chemoradiotherapie: Den aktualisierten japanischen Guidelines [2013] kann entnommen werden, dass sowohl eine CHT als auch eine RT als adjuvante Therapieoptionen mit identischem Empfehlungsgrad in Betracht gezogen werden können (17). Mehrere Publikationen zeigten, dass eine multimodale Therapie [CHT-RT] mit einem verbesserten OS bzw. PFS assoziiert war (15, 33, 35, 66, 67, 81, 103). Laut Guttman und Dickson et al. 2015 beziehen sich diese Analysen nur auf die FIGO-Stadien I und II (15, 35). In der Studie von Menczer et al. 2005 entsprachen über 50% der UKS dem FIGO-Stadium I (66). Gungorduk sowie Rauh-Hain et al. 2015 beziehen die Resultate der Überlebenszeitanalyse hingegen auf alle FIGO-Stadien (33, 81).

Die Ergebnisse von Wong et al. 2017 sprechen von einer statistisch signifikanten Verbesserung der Fünfjahresüberlebensrate nach einer CHT-RT (103). Diese sollte nach Möglichkeit, sofern die Operabilität besteht, mit einer OP kombiniert werden (9).

Die eigenen Resultate zeigten ebenfalls, dass eine CHT-RT mit einem statistisch signifikanten therapeutischen Benefit – bezogen auf das PFS und das OS – verbunden ist. Den konsensbasierten Empfehlungen der NCCN-Guidelines zufolge existiert auch eine Konstellation, die den gänzlichen Verzicht auf eine adjuvante Therapie erlaubt (69). Danach kann bei einem FIGO-Stadium IA ohne MM-Infiltration als Ergebnis einer fraktionierten Abrasio, bei gleichzeitig nicht mehr nachweisbarem Tumor im HE-Präparat, auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden (69). Die Entscheidung sollte im Einzelfall kritisch hinterfragt werden. Da entstehende Rezidive häufig innerhalb eines kurzen postoperativen Zeitraums auftreten (14), scheint es sinnvoll, möglichst zeitnah mit einer CHT-RT zu beginnen.

Zusammenfassend kann eine kombinierte CHT-RT gegenwärtig nicht als Standard definiert werden. Insgesamt ist von dieser Therapiekombination am ehesten ein Benefit zu erwarten. Es muss jedoch eine verstärkte Toxizität in Kauf genommen werden.

Hormontherapie: Zwei Pat. erhielten eine HT mit Megestat bzw. Tamoxifen, die in Kombination mit einer RT bzw. einer CHT-RT verabreicht wurden. Insbesondere die Indikation zur Tamoxifen-Verordnung bleibt ungeklärt, da Tamoxifen selbst einen Risikofaktor für die Entwicklung eines UKS darstellt (19, 96).

Nach einer älteren Publikation [1990] hat eine HT bei Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor-positiven Sarkomen auf das PFS und das OS keinen Einfluss (100). Aufgrund fehlender Daten kann keine Aussage zum Nutzen einer HT getroffen werden.

Auch die Leitlinien der DGOG können aufgrund fehlender valider Daten keine Empfehlung für oder gegen eine HT aussprechen (13).

5.5 Gesamtüberleben und Rezidiv- bzw. Progressauftreten

Gesamtüberleben: Die Prognose bei den UKS ist noch ungünstiger im Vergleich zur schlechten Prognose bei den high-grade endometrioiden EK (6). Eine Publikation hat die Überlebensdaten von UKS und serösen EK verglichen (14). Hier zeigte sich ebenfalls als Resultat ein schlechteres OS beim UKS im Vergleich zum EK (14).

Dunkelhäutige Frauen sollen eine schlechtere Prognose haben, selbst wenn sie bei identischem FIGO-Stadium die identische Therapie wie hellhäutige Frauen erhalten (40). Den Angaben von Erickson et al. 2014 zufolge liegt das Sterblichkeits- und Rezidivrisiko von dunkelhäutigen Frauen in den FIGO-Stadien I und II über dem durchschnittlich beschriebenen Risiko (21). In den FIGO-Stadien III und IV gleicht sich diese Beobachtung wieder dem Risiko hellhäutiger Frauen an (21). Ein großer Anteil der Pat. [97/112; 86,6%] aus der Studie von Pradhan et al. 2011 waren dunkelhäutig (79). In der Studie von Rauh-Hain et al. 2015 betrug der Anteil 24,6% [2607/10609] (81). Möglicherweise trägt dieses Erkenntnis auch zu den Schwankungen in den FIGO-Stadien I und II in Tab. 36 bei.

Die nachstehende Tab. zeigt das mediane Gesamtüberleben in Abhängigkeit der einzelnen FIGO-Stadien und stellt einen Vergleich zur Literatur dar.

Tab. 36: Vergleich des medianen Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Eigene Ergebnisse n=192	Pradhan et al. 2011 (79) n=112	Rauh-Hain et al. 2015 (81) n=10609
FIGO I	30,4 Mo	35,5 Mo	98 Mo
FIGO II	49,7 Mo	21,6 Mo	38 Mo
FIGO III	27,0 Mo	21,4 Mo	22 Mo
FIGO IV	22,5 Mo	8,4 Mo	9 Mo

Bei der Überlebenszeitanalyse fällt die große Anzahl von zensierten Daten innerhalb der ersten 500 Tage nach Primäroperation auf. Ein Grund dafür ist, dass auch 35 Fälle – trotz eines Nachbeobachtungszeitraumes von weniger als 30 Tagen – in die Berechnungen einbezogen wurden. Ein weiterer Grund für das kurze Follow-Up einiger Pat. war der kurze zeitliche Abstand zahlreicher postoperativ versendeter Fragebögen vom Zeitpunkt der Primärtherapie. Die alleinige zeitliche Bedingung für die Versendung eines Fragenbogens war ein postoperativer Mindestabstand von sechs Mo.

Aufgrund der großen Anzahl zensierter Daten in diesem Zeitraum kann die Überlebenskurve dadurch unterschätzt werden – das heißt der wahre Kurvenverlauf liegt vermutlich etwas höher. Schlussfolgernd bedeutet dies, dass die Überlebenskurven möglicherweise ein schlechteres OS und PFS angeben, als es tatsächlich der Fall wäre.

Nach den Ergebnissen der Rückfrageaktion betrug das mediane Follow-Up 9,3 Mo [279 Tage]. Das kurze Follow-Up sowie die hohe Anzahl an zensierten Daten innerhalb der ersten 500 Tage müssen bei der Interpretation der Promotionsergebnisse berücksichtigt werden.

Trotz diverser Forschungen im Bereich der adjuvanten Therapie eines UKS konnten über die vergangenen Jahrzehnte kaum messbare Verbesserungen auf die Prognose erzielt werden (15, 19, 28, 32, 46, 62). Dies lässt die Vermutung zu, dass die operative Tumorresektion bei Pat. mit einem UKS zu den entscheidenden kurativen Therapieansätzen zählt (9).

Laut der eigenen Resultate existierte bezüglich der OP-Methode [THE bzw. RHE] weder ein statistisch signifikanter Unterschied im Bezug auf das OS noch auf das PFS. Als Schlussfolgerung der Ergebnisse erscheint es somit sinnvoll von einer routinemäßigen RHE abzusehen, da der therapeutische Nutzen nicht belegt werden kann.

Laut der eigenen Resultate führte eine LNE zu keinem signifikanten Überlebensvorteil der Pat. Weder das Tumorstadium noch die Anzahl der entfernten LN wurden jedoch bei der Überlebenszeitanalyse berücksichtigt.

Nach einer aktuellen Studie stellt eine LN-Metastasierung den wichtigsten negativen prognostischen Faktor bezogen auf das OS und das PFS dar (91).

Eine andere Quelle belegt, dass eine systematische LNE gefolgt von einer adjuvanten Therapie den gleichen Benefit erzielt wie eine Sentinel-LN-Entfernung mit anschließender adjuvanter Therapie (85). Nach Nemani et al. 2008 führte eine LNE zu einem verbesserten OS in den FIGO-Stadien I-III (70). Auch hierbei handelte es sich um eine retrospektive Studie mit den bekannten Bias. Zudem wurde nicht zwischen pelvin und paraaortal entfernten LN unterschieden (70). Eine umfangreiche Untersuchung der National Cancer Database zeigte einen Benefit für das OS nach erfolgter LNE – unabhängig vom Stadium (81). Zusammenfassend lässt sich der Nutzen einer regionären LNE auf die Prognose weiterhin nicht belegen.

Ozguroglu et al. 2008 untersuchte das Ansprechen einer CHT [Paclitaxel und Carboplatin] bzw. [Ifosfamid und Cisplatin] auf ein UKS mit prädominierender karzinomatösen bzw. sarkomatösen Tumorkomponente (75). Die Analyse zeigte eine schlechtere Ansprechrate der CHT [66,6% versus 87,5%], wenn eine dominierende sarkomatöse Komponente vorlag (75).

Anderen Publikationen zufolge sollen homologe Formen den heterologen UKS im OS signifikant überlegen sein (23, 43, 46). Die Analyse von Ferguson et al. 2007 bezieht sich dabei auf das FIGO-Stadium I (23). Da die genannte Publikation nur Pat. mit Frühstadien eingeschlossen hatte, müssen die Ergebnisse daher kritisch betrachtet werden. Andere Quellen berichten davon, dass eine homo- oder heterologe Form keine prognostische Bedeutung hat (14, 72). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Promotion.

Nach den eigenen Berechnungen liegt die Fünfjahresüberlebensrate [FIGO I – IV] bei 18,9%. Im Vergleich zu anderen Studien, die über eine höhere Fünfjahresüberlebensrate [≥ 33 und $\leq 40\%$] berichteten (26, 40, 47, 99, 101, 105), liegen die Zahlen in der vorliegenden Arbeit deutlich darunter. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die mediane Nachbeobachtungszeit in der eigenen Promotion bei nur 9,3 Mo [279 Tage] lag und somit deutlich kürzer als in den genannten Publikationen war (101, 105). Aufgrund des Phänomens des 'Lost to Follow-Up' bei den Überlebenden wird die Fünfjahresüberlebensrate vermutlich stark unterschätzt. Zudem liegt eine große Anzahl von zensierten Daten innerhalb der ersten 500 Tage vor. Für die Berechnung der Überlebenszeit wurden sowohl „wahre Ereignisse“ [Rezidiv, Progress, Tod], als auch Zensierungen berücksichtigt. Ist ein „Ereignis“ bis zum Ende dieser Studie nicht beobachtet worden, fließen die Fälle als Zensierungen ein.

Zusammenfassend würde das bedeuten, dass die Überlebenskurven ein unterschätztes OS angeben, als es tatsächlich der Fall beim UKS wäre.

Das mediane OS für alle FIGO-Stadien beträgt nach den eigenen Untersuchungen 28,8 Mo [95% – KI: 23,8 – 33,8]. Nach anderen Quellen liegt der Wert bei 20,3 Mo (79), bzw. 29 Mo (61) bzw. zwischen 16 und 40 Mo (26). Die Resultate der Promotion stimmen somit im Wesentlichen mit den Daten der Literatur überein.

Rezidivaufreten: In 50% der Fälle [96/192] trat ein Rezidiv bzw. ein Tumorprogress auf. In anderen Publikationen wird von 36% (107) bzw. 47 – 64% berichtet (28, 46). Den eigenen Ergebnissen zufolge waren die Rezidive, Progresse bzw. Metastasen überwiegend in der Lunge [35/96; 36,5%], in der Vagina [26/96; 27,1%] und in den LN [21/96; 21,9%] lokalisiert. Diese Regionen werden auch in der Literatur als häufig befallen genannt (101, 102, 107).

Das durchschnittliche Zeitintervall von der ED bis zum Auftreten des ersten Rezidivs betrug nach den eigenen Untersuchungen 11,6 Mo. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten des ersten Progresses lag bei 6,1 Mo. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit denen aus der Literatur, nach der die Rezidive bzw. Progresse und Metastasen überwiegend innerhalb der ersten zwei Jahre nach ED auftreten (14, 31, 83).

5.6 Stärken, Limitationen und Ausblick

Zu den Stärken dieser Promotion zählen die große Gesamtanzahl an Pat. mit der seltenen Tumorentität eines UKS sowie der lange Einschlusszeitraum von insgesamt zehn Jahren. Es ist gelungen, eine große Anzahl statistischer Daten für den Raum der BRD zu erheben und den Einfluss therapeutischer Maßnahmen auf das OS zu untersuchen.

Aufgrund zahlreich nachgeforderter Unterlagen wurden in dieser Promotion 269 Parameter in 73 unterschiedlichen Kategorien und somit mehrere zehntausend Einzeldaten erfasst und ausgewertet. Insgesamt wurden weitaus mehr Daten erfasst. Die Auswertung hätte den Umfang dieser Promotion jedoch überschritten.

Besonders interessant sind die Ergebnisse des PFS bzw. OS nach erfolgter postoperativer Therapie. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Modells berechnet. Der Trend der aktuellen Literatur spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Promotion wider. Diese werden bereits bei den Beratungen des DKSM berücksichtigt.

Ein weiterer großer Erfolg ist die hohe Rückmeldequote des versendeten Fragebogens. Zur weiteren Optimierung und besseren Erreichbarkeit wäre nach Erstberatung eine feste

Telefonnummer, Email-Adresse oder FAX-Nummer wünschenswert, die von den Pat. und behandelnden Ärzten optional eingetragen werden könnten.

Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde das Kaplan-Meier-Modell verwendet. Da keine 'Mindest-Follow-Up-Zeit' festgelegt wurde, ist das mediane Follow-Up im Vergleich zur Literatur deutlich kürzer [9,3 Mo]. Viele „Überlebende“ werden dadurch in der Nachsorge nicht weiter verfolgt und fallen damit frühzeitig als Zensierung heraus. Aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen innerhalb der ersten 500 Tage und des sogenannten 'Lost to Follow Up' bei den überlebenden Pat. wird die Berechnung aller Überlebensraten vermutlich unterschätzt. Eine 'Mindest-Follow-Up-Zeit' sowie eine regelmäßig stattfindende Rückfrage bezüglich der Nachsorge würden die Anzahl an Zensierungen verringern.

Grundsätzlich sind retrospektive Studien sehr vulnerabel für Selektions-, Informations- und Recall-Bias. Sie können keine Kausalzusammenhänge, sondern nur eine empirische Evidenz zur Stärkung einer Hypothese liefern. Nicht-interventionelle Untersuchungen können daher aufgrund bedeutender erkenntnistheoretischer Nachteile nicht primär zur Optimierung der Patientenversorgung beitragen, bleiben jedoch hypothesenunterstützend.

Schlussfolgernd wurde in dieser Promotion nur der Einfluss adjuvanter Therapien untersucht. Die Analyse führte zu dem Resultat, dass die CHT-RT mit Bezug auf das OS als vertretbare postoperative Option angesehen werden kann. In nachfolgenden Studien sollten einzelne CHT-Schemata und deren Einfluss auf das OS und das PFS analysiert werden. Ein interessanter Punkt wäre zudem die Untersuchung der Ansprechrate unterschiedlicher CHT-Schemata auf ein UKS mit dominierender karzinomatösen bzw. sarkomatösen Tumorkomponente.

Um Verzerrungsmöglichkeiten und Informations-Bias zu minimieren, wäre eine systematische Erfassung des Krankheitszustandes und der adjuvanten Therapie wünschenswert.

Für die Erfassung des RFI und PFI wären festgelegte, bildgebende Nachkontrolltermine nötig. Limitiert werden die aufgeführten Punkte insbesondere durch die Seltenheit der Tumorentität, sodass randomisierte prospektive Studien in der BRD zum Thema der UKS nur begrenzt und über längere Zeit durchzuführen wären.

6 Zusammenfassung

Das uterine Karzinosarkom ist eine hochmaligne Erkrankung des weiblichen Genitale. Insbesondere in Europa existieren nur wenige Studien, die dieses Krankheitsbild umfassend hinsichtlich der Klinik, der Primärtherapie, der postoperativen Behandlung und der Überlebensdaten beschreiben.

Diese Arbeit ist im Rahmen der 'Promotions- und Forschungsgruppe genitaler Sarkome' des 'Deutschen klinischen Kompetenzzentrums für genitale Sarkome und Mischtumoren' entstanden. In die Studie wurden insgesamt 192 Patientinnen mit einem uterinen Karzinosarkom eingeschlossen. Die Datenauswertung der gemischt retro- und prospektiven Studie erfolgte longitudinal über einen Zeitraum von zehn Jahren [04/2006 – 05/2016]. Der Schwerpunkt dieser Promotion lag in der Charakterisierung und der Interpretation von epidemiologischen, klinischen und diagnostischen Befunden sowie von therapeutischen und postoperativen Maßnahmen mit Bezug auf das progressionsfreie- und das Gesamtüberleben. Zur Erfassung der Rezidiv- bzw. Progressshäufigkeit und der adjuvanten Therapie wurde ein Fragebogen [siehe Anhang] an 181 Patientinnen bzw. behandelnde Ärzte versendet, deren Beratung mindestens sechs Monate zuvor erfolgt war. Die Anzahl der Rücksendungen belief sich auf 133, was einer Rücklaufquote von 73,5% [133/181] entspricht. Die Schätzung der Überlebensrate erfolgte mittels des Kaplan-Meier-Modells. Eine statistische Signifikanz wurde unter Anwendung des Log-rank-Tests [univariate Analyse] bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

Das Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug im Mittel 63,8 Jahre. 85,9% der Patientinnen [165/192] befanden sich in der Postmenopause. Die Berechnungen ergaben, dass jüngere Frauen [< 70 Jahre] ein signifikant geringeres Rezidiv- und Progressrisiko sowie einen späteren Todeszeitpunkt aufwiesen als ältere Frauen [≥ 70 Jahre].

Am häufigsten stellten sich unspezifische Symptome wie Unterbauchschmerzen und Blutungsauffälligkeiten dar. In der bildgebenden Diagnostik [Magnetresonanztomografie, Computertomografie, Sonografie] zeigten sich bei nur etwa Dreiviertel der Patientinnen Auffälligkeiten. Von insgesamt 157 durchgeführten fraktionierten Abrasionen wurde primär nur in 65,0% der Fälle [102/157] die korrekte Diagnose gestellt. Die häufigsten Fehldiagnosen waren ein Endometriumkarzinom [36/157; 22,9%] und ein reines Sarkom [12/157; 7,6%].

Das uterine Karzinosarkom hatte im Mittel einen Durchmesser von 6 cm. Eine primäre Fernmetastasierung lag bei 23,4% der Fälle [45/192] vor. Patientinnen mit einem uterinen

Karzin Sarkom und heterologer Tumorkomponente leben weder signifikant kürzer, noch treten mögliche Rezidive bzw. Progresse früher ein.

Insgesamt 2,1% der Karzin Sarkome [4/192] wurden mittels einer suprazervikalen Hysterektomie, 49,0% [94/192] mittels einer totalen und 42,2% [81/192] mittels einer radikalen Hysterektomie operiert. Letztere zeigte gegenüber einer totalen Hysterektomie keinen Vorteil betreffs des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens.

70,3% der Patientinnen [135/192] erhielten eine Lymphadenektomie. Bei durchschnittlich 31 entfernten Lymphknoten stammte der überwiegende Anteil [2855/4164; 68,6%] aus dem kleinen Becken. Eine Lymphadenektomie hatte weder einen Einfluss auf das Überleben, noch auf das Auftreten möglicher Rezidive bzw. Progresse.

41,1% der Patientinnen [79/192] erhielten eine postoperative Therapie: 31,6% [25/79] eine Chemotherapie, 25,3% [20/79] eine Radiotherapie und 40,5% [32/79] eine Chemoradiotherapie. Nur in zwei Fällen erfolgte eine zusätzliche Hormontherapie.

Etwa ein Drittel der Frauen [66/192; 34,4%] verstarb bis Mai 2016 an den Folgen der Tumorerkrankung. Das durchschnittliche Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zum Tod betrug 20,6 Monate. Das mediane Gesamtüberleben über alle FIGO-Stadien lag bei 28,8 Monaten. Aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen innerhalb der ersten 500 Tage der Nachbeobachtungszeit und des sogenannten 'Lost to Follow-Up' bei den überlebenden Patientinnen wird die Berechnung aller Überlebensraten vermutlich unterschätzt. Weder eine alleinige Radio- noch eine alleinige Chemotherapie konnten das Gesamtüberleben verbessern oder das Risiko eines Rezidivs bzw. Progresses verringern im Gegensatz zu einer kombinierten Radiochemotherapie. Bei der Hälfte der Patientinnen [96/192; 50%] trat ein Rezidiv oder Progress auf. Das rezidivfreie Intervall betrug durchschnittlich 11,6 Monate. Ein zweites Rezidiv wurde bei 45,8% [44/96], ein drittes bei 29,5% der Frauen [13/44] diagnostiziert.

Die wesentlichen Erkenntnisse der vorliegenden Promotion lauten zusammengefasst:

- Ein Alter ≥ 70 Jahren ist mit einem verkürzten progressionsfreien- und Gesamtüberleben verbunden.
- Der prognostische Nutzen einer regionären Lymphadenektomie lässt sich nicht belegen.
- Eine postoperative Radiochemotherapie ist mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien- und Gesamtüberleben verbunden.
- Im Stadium FIGO I kann eine radikale gegenüber einer totalen Hysterektomie, jeweils mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie, keine Verbesserung der Prognose erzielen.

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 01: Stadieneinteilung nach FIGO	5
Tab. 02: TNM-System nach der UICC	5
Tab. 03: Sonografische Befunde	7
Tab. 04: Patientinnenprofil und Klinik vor Behandlungsbeginn	19
Tab. 05: Präoperativ durchgeführte Diagnostik und Gesamtanzahl auffälliger Befunde	20
Tab. 06: Primäre Tumorausdehnung	23
Tab. 07: Staging, Tumorgröße und Tumorkomponente	25
Tab. 08: Operationen und Operationstechnik	27
Tab. 09: Operationsbefunde	29
Tab. 10: Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation	31
Tab. 11: Tumorlokalisation beim ersten Rezidiv bzw. Progress	33
Tab. 12: Therapeutische Maßnahmen beim ersten Rezidiv bzw. Progress	34
Tab. 13: Tumorlokalisation beim zweiten Rezidiv bzw. Progress	36
Tab. 14: Therapeutische Maßnahmen beim zweiten Rezidiv bzw. Progress	37
Tab. 15: Jahresüberlebensraten für alle FIGO-Stadien	39
Tab. 16: Medianes Gesamtüberleben in Abhängigkeit der FIGO-Stadien	39
Tab. 17: Auftreten bzw. Inzidenz von Rezidiven und Progressen	40
Tab. 18: Gesamtüberleben über und unter 70 Jahren	41
Tab. 19: Progressionsfreies Überleben über und unter 70 Jahren	42
Tab. 20: Gesamtüberleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente	43
Tab. 21: Progressionsfreies Überleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente	44
Tab. 22: Gesamtüberleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie	45
Tab. 23: Progressionsfreies Überleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie	46
Tab. 24: Gesamtüberleben nach Lymphadenektomie	47
Tab. 25: Progressionsfreies Überleben nach Lymphadenektomie	48
Tab. 26: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie	49
Tab. 27: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie	50
Tab. 28: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie	51
Tab. 29: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie	52
Tab. 30: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie	53
Tab. 31: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie	54

Tab. 32: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemoradiotherapie	55
Tab. 33: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemoradiotherapie	56
Tab. 34: Vergleich der Anteile vorkommender Symptome	58
Tab. 35: Vergleich der Anteile operativ durchgeführter Maßnahmen.....	63
Tab. 36: Vergleich des medianen Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.....	68

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 01: Altersverteilung bei Erstdiagnose	18
Abb. 02: Präoperativ durchgeführte Diagnostik und Gesamtanzahl auffälliger Befunde	21
Abb. 03: Abrasionsdiagnosen.....	22
Abb. 04: Primäre Tumorausdehnung	24
Abb. 05: Lymphadenektomie und Gesamtanzahl tumorbefallener Lymphknoten	31
Abb. 06: Therapeutische Maßnahmen nach Primäroperation	32
Abb. 07: Postoperative Mono- und Kombinationstherapien.....	32
Abb. 08: Therapeutische Maßnahmen beim ersten Rezidiv bzw. Progress	34
Abb. 09: Mono- und Kombinationstherapien beim ersten Rezidiv bzw. Progress	35
Abb. 10: Therapeutische Maßnahmen beim zweiten Rezidiv bzw. Progress.....	37
Abb. 11: Mono- und Kombinationstherapien beim zweiten Rezidiv bzw. Progress	38
Abb. 12: Gesamtüberleben über und unter 70 Jahren	41
Abb. 13: Progressionsfreies Überleben über und unter 70 Jahren	42
Abb. 14: Gesamtüberleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente	43
Abb. 15: Progressionsfreies Überleben bei homo- bzw. heterologer Tumorkomponente	44
Abb. 16: Gesamtüberleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie	45
Abb. 17: Progressionsfreies Überleben nach totaler versus radikaler Hysterektomie	46
Abb. 18: Gesamtüberleben nach Lymphadenektomie.....	47
Abb. 19: Progressionsfreies Überleben nach Lymphadenektomie.....	48
Abb. 20: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie.....	49
Abb. 21: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Radiotherapie	50
Abb. 22: Gesamtüberleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie	51
Abb. 23: Progressionsfreies Überleben nach alleiniger postoperativer Chemotherapie	52
Abb. 24: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie.....	53
Abb. 25: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemo- bzw. Radiotherapie.....	54
Abb. 26: Gesamtüberleben nach postoperativer Chemoradiotherapie.....	55
Abb. 27: Progressionsfreies Überleben nach postoperativer Chemoradiotherapie.....	56

9 Literaturverzeichnis

- 1 Adachi Y, Nonogaki H, Minamiguchi S, Li M, Ikehara S. Carcinosarcoma of the uterus: A case report. In: *Mol Clin Oncol*. 2016; 4, 571–573.
- 2 Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB. Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19, 1062–1067.
- 3 Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, De Jonge E, Jacomen G, Van Robaeys J, Neven P, Moerman P, Vergote I. Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. In: *Gynecol Oncol*. 2005; 98, 274–280.
- 4 Bansal N, Herzog TJ, Seshan VE, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, Wright JD. Uterine carcinosarcomas and grade 3 endometrioid cancers: evidence for distinct tumor behavior. In: *Obstet Gynecol*. 2008; 112, 64–70.
- 5 Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, Beale P, Glasspool RM, Creutzberg CL, Harter P, Kim JW, Reed NS, Ray-Coquard I. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. In: *Int J Gynecol Obstet*. 2014; 24, 55–60.
- 6 Bland AE, Stone R, Heuser C, Shu J, Jazaeri A, Shutter J, Atkins K, Rice L. A clinical and biological comparison between malignant mixed müllerian tumors and grade 3 endometrioid endometrial carcinomas. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19, 261–265.
- 7 Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. In: *Gynecol Oncol*. 2004; 93, 204–208.
- 8 Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlström T, Ylöstalo P. Ultrasound findings in uterine mixed müllerian sarcomas and endometrial stromal sarcomas. In: *Gynecol Oncol*. 1989; 35, 290–293.
- 9 Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58, 786–796.
- 10 Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. In: *Gynecol Oncol*. 2015; 137, 581–588.
- 11 Cha J, Kim YS, Park W, Kim HJ, Kim JY, Kim JH, Kim J, Yoon WS, Kim JW, Kim YB. Clinical significance of radiotherapy in patients with primary uterine carcinosarcoma: a multicenter retrospective study (KROG 13-08). In: *J Gynecol Oncol*. 2016; 27, e58.
- 12 Cicin I, Ozatli T, Turkmen E, Ozturk T, Ozelik M, Cabuk D, Gokdurnali A, Balvan O, Yildiz Y, Seker M, Ozdemir N, Yapar B, Tanriverdi O, Gunaydin Y, Menekse S, Oksuzoglu B, Aksoy A, Erdogan B, Bekir HM, Arpaci E, Sevinc A. Predictive and Prognostic Factors in Ovarian and Uterine Carcinosarcomas. In: *Balkan Med J*. 2016; 33, 517–524.
- 13 Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, Strauss HG, Ulrich U, Horn LC, Schmidt D, Vordermark D, Vogl T, Reichardt P, Gass P, Gebhardt M, Beckmann MW. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). In: *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75, 1028–1042.
- 14 Desai NB, Kollmeier MA, Makker V, Levine DA, Abu-Rustum NR, Alektiar KM. Comparison of outcomes in early stage uterine carcinosarcoma and uterine serous carcinoma. In: *Gynecol Oncol*. 2014; 135, 49–53.

- 15 Dickson EL, Vogel RI, Gehrig PA, Pierce S, Havrilesky L, Secord AA, Dottino J, Fader AN, Ricci S, Geller MA. A multi-institutional study of outcomes in stage I-III uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2015; 139, 275–282.
- 16 Donner LR. Uterine carcinosarcoma with complete sarcomatous overgrowth mimicking pure embryonal rhabdomyosarcoma. In: *Int J Gynecol Pathol*. 2003; 22, 89–91.
- 17 Ebina Y, Katabuchi H, Mikami M, Nagase S, Yaegashi N, Udagawa Y, Kato H, Kubushiro K, Takamatsu K, Ino K, Yoshikawa H. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2013 for the treatment of uterine body neoplasms. In: *Int J Clin Oncol*. 2016; 21, 419–434.
- 18 Einstein MH, Klobocista M, Hou JY, Lee S, Mutyala S, Mehta K, Reimers LL, Kuo DY, Huang GS, Goldberg GL. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation "sandwiched" between ifosfamide or ifosfamide plus cisplatin in women with uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2012; 124, 26–30.
- 19 El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. In: *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54, 292–304.
- 20 Emoto M, Udo T, Kubota M, Ishiguro M, Iwasaki H, Kikuchi M, Kawarabayashi T. Neovascularization of uterine carcinosarcoma: report of two cases analyzed by color Doppler ultrasonography and microvessel density. In: *J Ultrasound Med*. 1999; 18, 315–319.
- 21 Erickson BK, Doo DW, Zhang B, Huh WK, Leath CA III. Black race independently predicts worse survival in uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2014; 133, 238–241.
- 22 Fenzl L, Mehrmann M, Kremp K, Schneider G. Weichteiltumoren. Epidemiologie, Klassifikation und Stadieneinteilung. In: *Radiologe*. 2017; 57, 973–986.
- 23 Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. In: *Am J Surg Pathol*. 2007; 31, 1653–1661.
- 24 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. In: *Int J Gynecol Obstet*. 2014; 125, 97–98.
- 25 Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, Das N, Lopes AD. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 2, No.: CD006812.
- 26 Garg G, Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Munkarah A, Morris RT. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20, 888–894.
- 27 Garg G, Yee C, Schwartz K, Mutch DG, Morris RT, Powell MA. Patterns of care, predictors, and outcomes of chemotherapy in elderly women with early-stage uterine carcinosarcoma: a population-based analysis. In: *Gynecol Oncol*. 2014; 133, 242–249.
- 28 Genever AV, Abdi S. Can MRI predict the diagnosis of endometrial carcinosarcoma? In: *Clin Radiol*. 2011; 66, 621–624.
- 29 Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. In: *Gynecol Oncol*. 1998; 68, 8–13.
- 30 Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E, Kose MF, Tulunay G. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25, 279–287.
- 31 Gonzalez Bosquet J, Terstriep SA, Cliby WA, Brown-Jones M, Kaur JS, Podratz KC, Keeney GL. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. In: *Gynecol Oncol*. 2010; 116, 419–423.

- 32 Grasso S, Loizzi V, Minicucci V, Resta L, Camporeale AL, Cicinelli E, Cormio G. Malignant Mixed Müllerian Tumour of the Uterus: Analysis of 44 Cases. In: *Oncology*. 2017; 92, 197–204.
- 33 Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas IE, Gokcu M, Telli E, Oge T, Sahbaz A, Sayhan S, Sancı M, Harma M, Ozalp S. Adjuvant treatment modalities, prognostic predictors and outcomes of uterine carcinosarcomas. In: *Cancer Res Treat*. 2015; 47, 282–289.
- 34 Gunther JR, Christensen EN, Allen PK, Ramondetta LM, Jhingran A, Fleming ND, Euscher ED, Lu KH, Eifel PJ, Klopp AH. Role of Radiation Therapy in the Multidisciplinary Management of Uterine Carcinosarcoma. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28, 114–121.
- 35 Guttman DM, Li H, Sevak P, Grover S, Jacobson G, Feldman A, Rubin S, Chu C, Bhatia S, Elshaikh MA, Lin LL. The Impact of Adjuvant Therapy on Survival and Recurrence Patterns in Women With Early-Stage Uterine Carcinosarcoma: A Multi-institutional Study. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26, 141–148.
- 36 Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, Aoki D, Ito K, Ito K, Nakanishi T, Susumu N, Takehara K, Watanabe Y, Watari H, Saito T. Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. In: *Int J Clin Oncol*. 2016; 21, 168–176.
- 37 Ho KC, Lai CH, Wu TI, Ng KK, Yen TC, Lin G, Chang TC, Wang CC, Hsueh S, Huang HJ. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine carcinosarcoma. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35, 484–492.
- 38 Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. In: *Eur J Cancer*. 2010; 46, 2422–2431.
- 39 Horn LC, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C. Aktuelle TNM/FIGO-Stadieneinteilung für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller-Mischtumoren. In: *Pathologe*. 2011; 32, 239–243.
- 40 Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26, 1098–1104.
- 41 Hoskins PJ, Le H. Preoperative tumor markers at diagnosis in women with malignant mixed müllerian tumors/carcinosarcoma of the uterus. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18, 1200–1201.
- 42 Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, Gunter MJ, Sukumvanich P, Goldberg GL, Einstein MH. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2007; 107, 513–517.
- 43 Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12, 348–353.
- 44 Jong RA de, Nijman HW, Wijbrandi TF, Reyners AKL, Boezen HM, Hollema H. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. In: *Mod Pathol*. 2011; 24, 1368–1379.
- 45 Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, Dusenbery K, Downs LS. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2006; 100, 561–564.

- 46 Kanthan R, Senger JL. Uterine Carcinosarcomas (Malignant Mixed Müllerian Tumours): A Review with Special Emphasis on the Controversies in Management. In: *Obstet Gynecol Int*. 2011; 2011, 470–795.
- 47 Kernochnan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. In: *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7, 550–556.
- 48 Kloos I, Delaloge S, Pautier P, Di Palma M, Goupil A, Duvillard P, Cailleux PE, Lhomme C. Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment: report of five cases and review of the literature. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12, 496–500.
- 49 Knocke TH, Weitmann HD, Kucera H, Kolbl H, Pokrajac B, Potter R. Results of primary and adjuvant radiotherapy in the treatment of mixed Müllerian tumors of the corpus uteri. In: *Gynecol Oncol*. 1999; 73, 389–395.
- 50 Kobayashi H, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Koike N, Shigetomi H. The biology of uterine sarcomas: A review and update. In: *Mol Clin Oncol*. 2013; 1, 599–609.
- 51 Köhler G, Belau A, Dennis K, Hesse J, Köller M, Krichbaum J, Kühnast M, Lehnhoff H, Lehr A, Linke L, Marcinek A, Müller S, Riechmann C, Schalit S, Simon J, Spring P, Schädler J, Ständer C, Trojanarska D, Wilcke S, Witte N, Zygmunt M. Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald (DKSM) und Kooperationspartner VAAO Deutschland und FK Frankfurt/Sachsenhausen: DKSM-Datenbank und Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome, Greifswald. 2018. <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/>.
- 52 Köhler G, Evert K, Zygmunt M, Evert M. Sarcoma of the female genitalia: Vol 2: Other rare sarcomas, mixed tumors, genital sarcomas and pregnancy. Unter Mitarbeit von Hessler P, Kaderali L, Lehnhoff H, Linke L. 2016. 1. Aufl. 2 Bände. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 205–295.
- 53 Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, Ihara Y, Akamatsu N, Enomoto T, Ishiko O, Motoyama S, Fujii S, Umesaki N. Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990–2003). In: *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16, 1358–1363.
- 54 Lacour RA, Euscher E, Atkinson EN, Sun CC, Ramirez PT, Coleman RL, Brown J, Gano JB, Burke TW, Ramondetta LM. A phase II trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21, 517–522.
- 55 Larson B, Silfverswärd C, Nilsson B, Pettersson F. Mixed müllerian tumours of the uterus-prognostic factors: a clinical and histopathologic study of 147 cases. In: *Radiother Oncol*. 1990; 17, 123–132.
- 56 Le T. Adjuvant pelvic radiotherapy for uterine carcinosarcoma in a high risk population. In: *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27, 282–285.
- 57 Lee EJ, Joo HJ, Ryu HS. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: sonographic spectrum. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 39, 348–353.
- 58 Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. In: *Gynecol Oncol*. 2013; 130, 652–659.
- 59 Lorusso D, Martinelli F, Mancini M, Sarno I, Ditto A, Raspagliesi F. Carboplatin-Paclitaxel versus Cisplatin-Ifosfamide in the treatment of uterine carcinosarcoma: a retrospective cohort study. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24, 1256–1261.

- 60 Makker V, Kravetz SJ, Gallagher J, Orodol OP, Zhou Q, Iasonos A, DeLair D, Aghajanian C, Hensley ML. Treatment outcomes in completely resected stage I to stage IV uterine carcinosarcoma with rhabdomyosarcoma differentiation. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23, 1635–1641.
- 61 Manzerova J, Sison CP, Gupta D, Holcomb K, Caputo TA, Parashar B, Nori D, Wernicke AG. Adjuvant radiation therapy in uterine carcinosarcoma: A population-based analysis of patient demographic and clinical characteristics, patterns of care and outcomes. In: *Gynecol Oncol*. 2016; 141, 225–230.
- 62 Markman M. Chemotherapeutic management of recurrent/metastatic uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors): time for a re-appraisal? In: *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130, 645–648.
- 63 Matsuo K, Johnson MS, Im DD, Ross MS, Bush SH, Yunokawa M, Blake EA, Takano T, Klobocista MM, Hasegawa K, Ueda Y, Shida M, Baba T, Satoh S, Yokoyama T, Machida H, Ikeda Y, Adachi S, Miyake TM, Iwasaki K, Yanai S, Takeuchi S, Nishimura M, Nagano T, Takekuma M, Shahzad MMK, Pejovic T, Omatsu K, Kelley JL, Ueland FR, Roman LD. Survival outcome of women with stage IV uterine carcinosarcoma who received neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. In: *J Surg Oncol*. 2017; 1–9.
- 64 Matsuo K, Ross MS, Bush SH, Yunokawa M, Blake EA, Takano T, Ueda Y, Baba T, Satoh S, Shida M, Ikeda Y, Adachi S, Yokoyama T, Takekuma M, Takeuchi S, Nishimura M, Iwasaki K, Yanai S, Klobocista MM, Johnson MS, Machida H, Hasegawa K, Miyake TM, Nagano T, Pejovic T, Shahzad MM, Im DD, Omatsu K, Ueland FR, Kelley JL, Roman LD. Tumor characteristics and survival outcomes of women with tamoxifen-related uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2017; 144, 329–335.
- 65 McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumors) are metaplastic carcinomas. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12, 687–690.
- 66 Menczer J, Levy T, Piura B, Chetrit A, Altaras M, Meirovitz M, Glezerman M, Fishman A. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2005; 97, 166–170.
- 67 Menczer J. Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinosarcoma. In: *Curr Treat Options Oncol*. 2015; 16, 53.
- 68 Nagar H, Boothe D, Parikh A, Yondorf M, Parashar B, Gupta D, Holcomb K, Caputo T, Chao KSC, Nori D, Wernicke AG. Administration of concurrent vaginal brachytherapy during chemotherapy for treatment of endometrial cancer. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87, 665–669.
- 69 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms. Version 1.2016, NCCN.org.
- 70 Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. In: *Gynecol Oncol*. 2008; 111, 82–88.
- 71 N'Kanza AL, Jobanputra S, Farmer P, Lovecchio J, Yelon JA, Rudloff U. Central nervous system involvement from malignant mixed Müllerian tumor (MMMT) of the uterus. In: *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 273, 63–68.
- 72 Nordal RR, Kristensen GB, Stenwig AE, Nesland JM, Pettersen EO, Trope CG. An evaluation of prognostic factors in uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 1997; 67, 316–321.

- 73 Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Stenfert KMC, van Bunningen BNFM, Smit VTHBM, Nijman HW, van den Tol PP, Creutzberg CL. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. In: *J Clin Oncol*. 2009; 27, 3547–3556.
- 74 Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M, Yokoyama Y, Shibata K, Kamoi S, Arakawa A, Nishiyama H, Katsuta T, Kudaka W, Shimada M, Sato N, Kotera K, Katabuchi H, Yaegashi N. Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25, 92–97.
- 75 Ozguroglu M, Bilici A, Ilvan S, Turna H, Atalay B, Mandel N, Sahinler I. Determining predominating histologic component in malignant mixed müllerian tumors: is it worth it? In: *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18, 809–812.
- 76 Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, Moriceau G, Guy JB, Collard O, Bosacki C, Jacquin JP, Levy A, Chauleur C, Magne N, Merrouche Y. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. In: *Am J Clin Oncol*. 2015; 38, 272–277.
- 77 Peters WA, Bagley CM, Smith MR. CA-125. Use as a tumor marker with mixed mesodermal tumors of the female genital tract. In: *Cancer*. 1986; 58, 2625–2627.
- 78 Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, Miller BE, Susumu N, Ueland FR. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. In: *J Clin Oncol*. 2010; 28, 2727–2731.
- 79 Pradhan TS, Stevens EE, Ablavsky M, Salame G, Lee YC, Abulafia O. FIGO staging for carcinosarcoma: can the revised staging system predict overall survival? In: *Gynecol Oncol*. 2011; 123, 221–224.
- 80 Ramondetta LM, Burke TW, Jhingran A, Schmandt R, Bevers MW, Wolf JK, Levenback CF, Broaddus R. A phase II trial of cisplatin, ifosfamide, and mesna in patients with advanced or recurrent uterine malignant mixed müllerian tumors with evaluation of potential molecular targets. In: *Gynecol Oncol*. 2003; 90, 529–536.
- 81 Rauh-Hain JA, Starbuck KD, Meyer LA, Clemmer J, Schorge JO, Lu KH, Del Carmen MG. Patterns of care, predictors and outcomes of chemotherapy for uterine carcinosarcoma: a National Cancer Database analysis. In: *Gynecol Oncol*. 2015; 139, 84–89.
- 82 Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, Tateo S, Franchi M, Jobsen JJ, Coens C, Teodorovic I, Vergote I, Vermorken JB. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). In: *Eur J Cancer*. 2008; 44, 808–818.
- 83 Rovirosa A, Ascaso C, Arenas M, Rios I, Del Pino M, Ordi J, Morales J, Gascon M, Pahisa J, Biete A. Pathologic prognostic factors in stage I-III uterine carcinosarcoma treated with postoperative radiotherapy. In: *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290, 329–334.
- 84 Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, Yamashiro K, Kanemoto T, Kudo R. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. In: *Oncology*. 2004; 67, 33–39.
- 85 Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, Leitao MM Jr, Levine DA, Soslow RA, Alektiar KM, Makker V, Iasonos A, Abu-Rustum NR. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. In: *Ann Surg Oncol*. 2016; 23, 196–202.

- 86 Seagle BLL, Kanis M, Kocherginsky M, Strauss JB, Shahabi S. Stage I uterine carcinosarcoma: Matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy. In: *Gynecol Oncol*. 2017; 145, 71–77.
- 87 Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, Miller A. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. In: *Int J Gynecol Pathol*. 1990; 9, 1–19.
- 88 Smith T, Moy L, Runowicz C. Müllerian mixed tumors: CT characteristics with clinical and pathologic observations. In: *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169, 531–535.
- 89 Spring P. Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald (DKSM) und Kooperationspartner VAAO Deutschland und FK Frankfurt/Sachsenhausen.: DKSM-Datenbank und Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome, Greifswald.2018. <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/promotions-forschungsgruppe/>.
- 90 Stokes WA, Jones BL, Schefter TE, Fisher CM. Impact of radiotherapy modalities on outcomes in the adjuvant management of uterine carcinosarcoma: A National Cancer Database analysis. In: *Brachytherapy*. 2018; 17, 194–200.
- 91 Şükür YE, Taşkın S, Varlı B, Ateş C, Güngör M, Ortaç F. Prognostic factors for disease-free and overall survival of patients with uterine carcinosarcoma. In: *Int J Clin Oncol*. 2017; 23, 114–120.
- 92 Tanner EJ, Leitao MM Jr, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, Barakat RR, Jewell EL. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. In: *Gynecol Oncol*. 2011; 123, 548–552.
- 93 Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17, 215–219.
- 94 Teo SY, Babagbemi KT, Peters HE, Morteale KJ. Primary malignant mixed müllerian tumor of the uterus: findings on sonography, CT, and gadolinium-enhanced MRI. In: *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191, 278–283.
- 95 Thomakos N, Rodolakis A, Zagouri F, Zacharakis D, Sotiropoulou M, Akrivos N, Haidopoulos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Antsaklis A. Serum CA 125, CA 15-3, CEA, and CA 19-9: a prognostic factor for uterine carcinosarcomas? In: *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287, 97–102.
- 96 Uehara T, Onda T, Togami S, Amano T, Tanikawa M, Sawada M, Ikeda SI, Kato T, Kasamatsu T. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. In: *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22, 280–285.
- 97 Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed müllerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. In: *Gynecol Oncol*. 2006; 103, 684–687.
- 98 Visnovsky J, Kudela E, Slavik P, Krkoska M, Buocik P, Szepe P, Danko J. Survival and risk factors associated with uterine sarcomas and carcinosarcomas in stage I and II. In: *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36, 750–757.
- 99 Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumours): a critical literature review. In: *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282, 659–664.
- 100 Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. In: *Gynecol Oncol*. 1990; 39, 364–367.

- 101 Wallwiener C, Hartkopf A, Kommoss S, Joachim C, Wallwiener M, Taran FA, Brucker S. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Carcinosarcoma: A Retrospective Case Series. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76, 188–193.
- 102 Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, Cohn DE, Ioffe OB. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. In: *Gynecol Oncol.* 2007; 107, 177–185.
- 103 Wong AT, Lee YC, Schwartz D, Lee A, Shao M, Han P, Choi K, Schreiber D. Use of Adjuvant Chemotherapy, Radiation Therapy, or Combined Modality Therapy and the Impact on Survival for Uterine Carcinosarcoma Limited to the Pelvis. In: *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27, 1171–1177.
- 104 Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, Herzog TJ. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. In: *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199, 536.e1-536.e8.
- 105 Wu TI, Hsu KH, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Tsai CS, Ho KC, Chao A, Chang TC, Lai CH. Prognostic factors and adjuvant therapy in uterine carcinosarcoma. In: *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008; 29, 483–488.
- 106 Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. In: *Cancer.* 2000; 88, 2782–2786.
- 107 Zwahlen DR, Schick U, Bolukbasi Y, Thariat J, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Igdem S, Caglar H, Ozsaran Z, Loessl K, Belkaaloul KK, Villette S, Veas H. Outcome and Predictive Factors in Uterine Carcinosarcoma Using Postoperative Radiotherapy: A Rare Cancer Network Study. In: *Rare tumors.* 2016; 8: 6052, 42–48.

10 Anhang

Frauenheilkunde und Geburtshilfe · Ferdinand-Sauerbruch-Straße · 17475 Greifswald

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Deutsches klinisches Kompetenzzentrum
für genitale Sarkome und Mischtumoren

Unpersönliches Anschreiben

FAX:

Email:

Pat.:

Diagnose:

Beratungsportal genitale Sarkome und Mischtumoren

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. M. Zygmunt

Telefon: +49 [0] 3834 86 - 6500

Telefax: +49 [0] 3834 86 - 6501

E-Mail: frauenklinik@uni-greifswald.de

Beratungsportal genitale Sarkome und Mischtumoren

Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome

Weiterbildung

Univ.- Prof. Dr. med. G. Köhler

Telefon: +49 [0] 3834 86 - 19553

Telefax: +49 [0] 3834 86 - 6512

E-Mail: koehlerg@uni-greifswald.de

Greifswald, 15.10.2018

Liebe Frau, lieber Herr,

ich hatte Sie vor einiger Zeit betreffs Ihres Krankheitsbildes beraten. Um neue Erkenntnisse für die zukünftige Diagnostik, Therapie und Nachsorge für nachfolgende Patientinnen ableiten zu können, wollen wir Ihrem weiteren Krankheitsverlauf nachgehen. Ein entsprechendes Vorhaben wurde seinerzeit bereits angekündigt. Diesem Schreiben ist ein auf Ihre Person bezogener Fragebogen beigelegt. Ich bitte Sie in jedem Fall um eine Antwort, auch wenn Sie meiner Therapieempfehlung, was Ihr gutes Recht ist, nicht gefolgt sind. Ich wäre Ihnen sehr verbunden, wenn Sie sich gewissermaßen als „Gegenleistung“ für die Beratung, auch wenn diese erst kürzlich erfolgt ist, an dieser Umfrage beteiligen würden.

Rückfragen sind jederzeit möglich:

Tel. 03834/8619553 oder 03834 866532, FAX 03834/866512, Mail: koehlerg@uni-greifswald.de

Ich bitte auch um Ausfüllung des Fragebogens, wenn Sie diesen als Angehörige der möglicherweise – aus welchem Grunde auch immer – zwischenzeitlich verstorbenen Patientin erhalten.

Senden Sie bitte diese Anforderung zusammen mit den Folgeseiten auf demselben Wege oder per Post zurück. Zur Ihrer Erleichterung braucht nur der Verlauf nach der letzten Beratung dokumentiert werden. In den meisten Fällen sind die Vorgaben nur anzukreuzen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. G. Köhler

P. S. Über unsere Arbeit können Sie sich gerne unter nachfolgendem Link informieren
<http://www2.medicin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/>

**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe**

 Deutsches klinisches Kompetenzzentrum
für genitale Sarkome und Mischtumoren

Unpersönliches Anschreiben
FAX:
Email:
Pat.:
Diagnose:
Beratungsportal genitale Sarkome und Mischtumoren

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. M. Zygmunt

Telefon: +49 [0] 3834 86 - 6500

Telefax: +49 [0] 3834 86 - 6501

E-Mail: frauenklinik@uni-greifswald.de

Beratungsportal genitale Sarkome und Mischtumoren
Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome
Weiterbildung

Univ.- Prof. Dr. med. G. Köhler

Telefon: +49 [0] 3834 86 - 19553

Telefax: +49 [0] 3834 86 - 6512

E-Mail: koehlerg@uni-greifswald.de

Greifswald, 15.10.2018

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Ihre Anfrage hin, hatte ich Sie betreffs der o. g. Patientin beraten. Um aus dem vorliegenden Material Konsequenzen für die zukünftige Diagnostik, Therapie und Nachsorge ableiten zu können, möchten wir nun den weiteren Krankheitsverlauf nachverfolgen. Ein entsprechendes Vorhaben wurde bereits in unseren Beratungen angekündigt.

Die zentrale Fragestellung bezieht sich vor allem auf das progressionsfreie Intervall nach der Ersttherapie. In Bezug auf eine potenziell durchgeführte postoperative und/oder palliative Chemo- und/oder Strahlentherapie sind Dosisangaben nicht erforderlich. Die Namen der eingesetzten Chemotherapeutika, die Zahl der Zyklen und die progressionsfreie Zeit sind jedoch von besonderer Bedeutung. Ich bitte Sie in jedem Fall um eine Antwort, auch wenn Ihnen der weitere Verlauf nicht bekannt ist.

Ich wäre Ihnen sehr verbunden, wenn Sie sich gewissermaßen als „Gegenleistung“ für die kostenfreie und zum Teil durchaus zeitaufwändige Beratung an dieser Rückfrage beteiligen würden.

Bei Rückfragen: Tel. 03834/8619553 oder 03834 866532, FAX 03834/866512, Mail: koehlerg@uni-greifswald.de

Senden Sie bitte dieses Blatt zusammen mit der Folgeseite auf demselben Wege oder per Post zurück.

Zur Ihrer Erleichterung braucht nur der Verlauf nach der letzten Beratung dokumentiert werden. In der Regel sind die Vorgaben nur anzukreuzen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. G. Köhler

P. S. Über unsere Arbeit können Sie sich gerne unter nachfolgendem Link informieren
<http://www2.medicin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/>

Name, Vorname, Geburtsdatum:

Letzte Beratung:

[zutreffendes bitte ankreuzen oder unterstreichen]

Chemotherapie nach Erstoperation: ja nein unbekannt

Chemotherapie Schema:

Wie viele Zyklen: _____ insgesamt von _____ bis _____

Postoperative Strahlentherapie: perkutan: ja nein unbekannt Kontakt-Therapie: ja nein unbekannt

Postoperative Hormontherapie: Hormon: _____ von _____ bis _____

Rezidiv/Metastase: ja nein

Zeit ohne Rezidiv/ Metastase: nach Operation nach letzter Beratung Jahre: _____ Monate: _____

Lokalisation: Becken Bauchhöhle Leber Lunge andere: _____

Therapie: nur Beobachtung für ____ Monate Chemotherapie*¹ Hormontherapie*² Radiotherapie primäre Operation*³*¹Chemotherapie: Schema: _____ Zahl der Zyklen: _____*²Hormontherapie: Welches Hormon: _____ wie lange: _____*³Art der Operation: _____

Postoperative Chemotherapie: ja nein Schema: _____

Postoperative Radiotherapie: ja nein perkutan Kontakt- Therapie keine postoperative Therapie κ

komplette Remission partielle Remission stabile Erkrankung Progression

Progressionsfreies Intervall: _____

Weitere[s] Rezidiv[e] / Metastase[e]: ja nein

Zeit ohne erneute[s] Rezidiv[e] / Metastase[e]: nach Operation nach letzter Beratung Jahre: _____ Monate: _____

Lokalisation: Becken Bauchhöhle Leber Lunge andere: _____

Therapie: nur Beobachtung für ____ Monate Chemotherapie*¹ Hormontherapie*² Radiotherapie primäre Operation*³*¹Chemotherapie: Schema: _____ Zahl der Zyklen: _____*²Hormontherapie: Welches Hormon: _____ wie lange: _____*³Art der Operation: _____

Postoperative Chemotherapie: ja nein Schema: _____

Postoperative Radiotherapie: ja nein perkutan Kontakt- Therapie keine postoperative Therapie

komplette Remission partielle Remission stabile Erkrankung Progression

Progressionsfreies Intervall: _____

Verstorben: ja nein Datum _____ Ursache: Sarkom andere _____

Kommentar:

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Lisa Linke, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ort, Datum

Unterschrift